Die Wirkung von Gestadydral auf den Hormonhaushalt

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Dorothee Lorscheider

Saarbrücken

1970

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus dem Hygiene-Institut der Universität
des Saarlandes

Direktor: Prof., Dr. med., Dr. phil., Dipl.-Chem.
W. Zimmermann

DIE WIRKUNG VON GESTADYDRAL AUF DEN HORMONHAUSHALT

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1969

vorgelegt von

Dorothee Lorscheider
geb. am 6.5.1943 in Stuttgart

Dekan: Prof. Dr. med. G. Dhom
Referent: Prof. Dr. rer. nat. G.W. Oertel

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 28.1. 1970 abgelegt.

Inhaltsverzeichnis

Seite

I. Einleitung 1

II. Experimenteller Teil 5
a) Bestimmung der 17 - Hydroxy-Corticosteroide ... 5
b) Bestimmung der Östrogene 7
c) Bestimmung der 17 - Ketosteroide 8

III. Ergebnisse 9

IV. Graphische Darstellungen 11

V. Diskussion 26
a) Der normale weibliche Zyklus 26
b) Die Ovulationshemmung mit oralen Hormonpräparaten 28
c) Der Wirkungsmechanismus der oralen Kontrazeptiva 29
d) Indikationen der oralen Ovulationshemmer 31
e) Nebenwirkungen der oralen Kontrazeptiva 33
f) Veränderungen der Plasmaspiegel verschiedener Hormone und der Urinausscheidung ihrer Metaboliten während der Einnahme oraler Kontrazeptiva .. 40

VI. Zusammenfassung 46

VII. Literaturverzeichnis 47

UNIV. LEIDEN BIBL.

E i n l e i t u n g

So lange sich die Geschichte zurückverfolgen läßt, sind Bestrebungen zur Begrenzung der Nachkommenschaft vorhanden. Meist bestanden die Praktiken in Kindestötung und Abtreibung. Die ältesten und bekannten Angaben über empfängsnisverhütende Mittel in Form von Scheidenpessarien stammen aus den ägyptischen Papyri Kahun, Ebers und Ramessum (33). Auch im Schulchan Aruch, einer alten jüdischen Gesetzessammlung, ist von einem empfängnisverhütenden Trank die Rede.

Die Griechen und Römer knüpften an die Erfahrung dieser Völker an. Soranus von Ephesus, zur Zeit Trajans in Rom praktizierend, wandte mit Gummi, Öl oder Honig getränkte Tampons an. Auch in China und Indien waren chemische und mechanische Verhütungsmittel bekannt, wie man z.B. in dem altindischen Liebeslehrbuch Kamasutram (4. Jhd. v. Chr.) lesen kann.

Das Mittelalter trug - wahrscheinlich durch den Einfluß der christlichen Moraltheologen - wenig zur Frage der Geburtenregelung durch empfängnisverhütende Mittel bei.

Ein wirklicher Umschwung und Fortschritt auf diesem Gebiet trat erst ein, als man die Sexualhormone analysiert hatte und ihre Bedeutung kannte. Als Folge dieser Entwicklung kam die Idee einer hormonellen Sterilisation auf. Jahrzehntelange Forschungsarbeit ging der Herstellung Gestagen - Östrogenhaltiger Kombinationspräparate voraus.

Ende des 19. Jahrhunderts erklärte BEARD (4), daß die Ovulation zwischen Menstruationen und während der Schwangerschaft durch das Corpus - Luteum - Hormon verhindert werde. Andere Autoren berichteten wenig später über erfolgreiche Behandlung mit Trockensubstanzen von Tierovarien bei Ausfallserscheinungen von operativ sterilisierten und klimak-

terischen Frauen. FRAENKEL verbesserte diese Methode noch durch seine Luteintabletten.

Anfang des 2o. Jahrhunderts berichteten mehrere Wissenschaftler (NAESLUND (77)) über die hemmende Wirkung von Corpus - Luteum - Extrakten auf Östrus, Follikelreifung und Konzeptionsfähigkeit, also über sichtbare Zeichen einer hormonellen Sterilisierung. HABERLANDT erreichte eine Ovulationshemmung durch Implantation von corpora lutea graviditatis.

Nachdem es gelungen war, Progesteron rein darzustellen, und zu synthetisieren, wurden andere progestative Stoffe gefunden, so 1938 das oral sehr wirksame 17 - Äthinyl - Testosteron (INHOFFEN und HOHLWEG (48)).

BICKENBACH und PAULIKOVICS (6) sahen eine deutliche Verschiebung der Menstruation bei Patientinnen, denen man vom dritten bis siebten Zyklustag an zwölf bis vierzehn Tage lang 2o mg Progesteron verabreichte.

1952 schließlich wurde von PINCUS und Mitarbeitern (88, 89) der erste orale, aus einer Östrogen - Gestagen - Kombination bestehende Ovulationshemmer entwickelt. PINCUS erkannte die gestagene Wirkung von Nor-Verbindungen des Testosterons, die eine stärkere Hemmwirkung auf den Hypophysenvorderlappen entwickeln als das Progesteron. Da als Folge dieser Behandlung keine Östrogene mehr vom Ovar gebildet werden, kann es zu einer Atrophie des Endometriums kommen. Durch eine geschickte Kombination der Nor-Verbindungen mit Östrogen glückte es PINCUS, die Follikelreifung und Ovulation zu unterdrücken, gleichzeitig aber regelmäßige Pseudomenstruationen zu erzeugen, die das Endometrium funktionstüchtig erhalten.

Diese Ergebnisse wurden in den folgenden Jahren von vielen Autoren bestätigt (GREENBLATT und JUNGCK (34), LORAINE (64), PEETERS et al. (84), RICE-WRAY et al. (92), TYLER (1o5)).

Daß die Konzeptionsverhütung durch Ovulationshemmer sicher ist, kann heute als bewiesen betrachtet werden. Ab dem zweiten behandelten Zyklus ist die Sicherheit hundertprozentig. Während des ersten kann es noch zur Konzeption kommen, da die Ovulation oft schon am 8. oder 9. Tag stattfindet und die Hormonpräparate ihre Wirksamkeit zu dem Zeitpunkt noch nicht entfalten können. Daher tragen Ovulationshemmer ihren Namen zu Recht. Durch ihren Einfluß auf das hypophysär-hypothalamische System bewirken sie eine Hemmung der Ovulation. Aber auch andere Faktoren können hier eine Rolle spielen und das Entstehen einer Schwangerschaft verhindern. So ist zum Beispiel eine direkte Einwirkung auf das Ovar ebenso möglich wie eine Veränderung des Cervixschleimes im Sinne einer Penetrationserschwerung für Spermien.

Da die Kontrazeptiva auch in soziologischer Sicht von großer Bedeutung sind und oft über einen längeren Zeitraum hinweg eingenommen werden, stellt sich die Frage nach unerwünschten und schädlichen Nebenerscheinungen. Untersuchungen haben gezeigt, daß die Nebenwirkungen im großen und ganzen einer physiologischen Schwangerschaft entsprechen. Es können Beschwerden des Gastrointestinaltraktes mit Übelkeit und Erbrechen, Mastodynien, Hautaffektionen, Allergien usw. auftreten.

Die häufigste Nebenerscheinung, vor allem zu Behandlungsbeginn, stellt die Nausea dar. Eine Statistik von KOPERA und IJZERMANN (58) zeigte eine Gesamtfrequenz von 5 % Nausea bei 831 Frauen, fast ausschließlich während der ersten zwei oder drei Zyklen der Behandlung.

Außerdem wurde den Ovulationshemmern die Förderung der Thrombose angelastet, das aber duch statistische Untersuchungen in den USA entkräftet werden konnte.

Eventuelle Leberschädigungen ließen sich von vielen Wissenschaftlern ausschließen. Die heutigen Präparate wurden hinsichtlich ihrer Anwendung so verbessert, daß ein möglichst

physiologischer Zustand des Endometriums gewährleistet ist. Man ging hier zu einer Zweiphasenmethode über, bei der vom 5. bis zum 2o. Zyklustag nur Östrogene, anschließend dann fünf Tage lang Östrogen . Gestagen - Mischpräparate verabreicht wurden (HEINEN (39), TYLER (1o5)). Gegenüber der von PINCUS angewandten Medikation von zwanzig Tabletten pro Zyklus erläuterte KAISER ("Fifths Annual Meeting of the Endocrine Society", Mexico City 1964) die Vorteile einer 22 - Tabletten - Methode oder "Sequential"-Therapie.

Von Bedeutung ist auch die Frage, ob die Behandlung mit oralen Ovulationshemmern eine reversible Sterilisation herbeiführt. Solches konnte durch die Häufigkeit der Schwangerschaften nach Absetzen der Behandlung einwandfrei bewiesen werden (GOLDZIEHER et al. (3o), MEARS (73), GARCIA und PINCUS (26)). Ja, nach einer kurzfristigen Medikation war eine höhere Konzeptionsfähigkeit festzustellen. Es erhebt sich weiterhin die Frage, ob Ovalationshemmer die Biosynthese, den Transport, den Stoffwechsel und die Ausscheidung anderer endogener Steroide beeinträchtigen.

Die entsprechende Wirkung der Ovulationshemmer auf den Hormonhaushalt läßt sich durch Hormonanalysen untersuchen. Zur Klärung dieser Fragen wurden in der hier vorliegenden Arbeit verschiedene Hormonspiegel im Blut überprüft.

Experimenteller Teil

Vier gesunde Frauen, im Alter von 22 bis 25 Jahren, mit regelmäßigem Zyklusverlauf, stellten sich für die Hormonuntersuchung des Plasmas zur Verfügung. Bei dreien wurde der Plasmaspiegel eines unbehandelten biphasichen Zyklus und eines behandelten Zyklus untersucht, bei der vierten noch ein anschließender Kontrollzyklus. Die Blutentnahmen erfolgten vom 7. Tag nach Einsetzen der Menstruation alle drei Tage bis zum 26. Tag. Die Behandlung mit "Gestadydral" erstreckte sich über 21 Tage.

Gestadydral, ein neues Kombinationspräparate der Hoffmann - La Roche AG Grenzach-Basel ist als sequentielles Antikonzipiens aufgebaut, d.h. vom 5. bis 21. Zyklustag wird ausschließlich Östrogen und vom 22. bis 26. Zyklustag ein Östrogen-Gestagen-Gemisch appliziert. Bei dem Versuchspräparat handelt es sich um zwei verschiedene Formen; Gestadydral 5 enthält als Östrogen 75 - Äthinylöstradiol, Gestadydral 1o5 1oo - Äthinylöstradiol. Als Gestagen beinhalten beide Formen 5 mg Dydrogesteron, ein Retrosteroid mit progestativen Eigenschaften.

Das Blut wird dabei mit Liquemin versetzt und bei 3ooo U/Min zwanzig Minuten lang zentrifugiert. In dem so abtrennbaren Plasma bestimmt man dann die Steroide.

Bestimmung der 17 - Hydroxy - Corticosteroide nach KORNEL (59)

Das Plasma wird abgemessen und mit 1o ml Methylenchlorid versetzt. Nach Schütteln und 1o-Minütigem Zentrifugieren saugt man das Methylenchlorid, das die 17α- Hydroxy-Corticosteroide enthält, ab. Dieser Vorgang wird zweimal wiederholt. Anschließend wäscht man das Methylenchlorid mit o,1 n NaOH und zweimal mit Aqua dest.. In die Natronlauge gehen die freien Östrogene über. Das Methylenchlorid wird über Natriumsul-

fat getrocknet und anschließend eingedampft. Den Trockenrückstand nimmt man mit 1o ml Benzol auf und extrahiert mit der gleichen Menge Wasser. Das Benzol wird verworfen, während die Steroide mittels dreimal je 1o ml Methylenchlorid aus der wässrigen Lösung extrahiert werden. Den Extrakt dampft man ein.

Farbreaktion:

Der Rückstand wird in o,25 ml Äthanol gelöst und mit 3 ml Methylenchlorid versetzt. Dann schüttelt man mit o,5 ml Porter - Silber - Reagenz (= 16 mg Phenylhydrazinhydrochlorid in 25 ml 64%iger Schwefelsäure). Die Lösung bleibt 3o Minuten bei Zimmertemperatur stehen und wird sodann bei 35oo U/Min zentrifugiert. Den Methylenchloridüberstand saugt man ab und erhitzt ihn im Wasserbad 4o Minuten lang auf 6o° C. Nach Abkühlung in Eiswasser und Überführen der Proben in Mikroküvetten wird die Absorption der Proben, sowie zweier Leerwerte und zweier Testwerte im Eppendorf- Photometer mit einem Filter von 4o5 mu gegen 64%ige Schwefelsäure gemessen.
Die Leerwerte bestehen aus o,25 ml Äthanol, o,5 ml Porter - Silber - Reagenz und 3 ml Methylenchlorid, die Testwerte aus Leerwert + 1o Cortisol. Die Berechnung der Porter - Silber - Chromogene aus der Absorption der Proben erfolgt nach folgender Formel:

$$c = \frac{Ap - Al}{At - Al} \times 2o$$

c = gesuchte Konzentration in g
Ap= Absorption der Probe
At= Absorption des Testwertes
Al= Absorption des Leerwertes

Das Ergebnis wird auf ug/1oo ml Plasma umgerechnet:

$$\frac{c \times 1oo}{P} = ug \ / \ 1oo \text{ ml Plasma}$$

P = Die Menge Plasma, die zur Bestimmung verwendet wurde.

Bestimmung der Östrogene im Plasma nach OERTEL (8o)

Zur Bestimmung der 17 - Hydroxy - Ketosteroide wurde, wie schon erwähnt, das Plasma mit Methylenchlorid extrahiert. Zur Untersuchung auf Östrogene wird das extrahierte Plasma mit Äthanol - Aceton 1 : 1 behandelt, ausgefallenes Protein abgenutscht und das Filtrat im Rotovac zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit 15 - 1o ml Äthylacetat und einem Tropfen Perchlorsäure versetzt und 24 Stunden im Brutschrank bei 37° C solvolysiert. Anschließend wird mit 1o ml 5 n NaOH und zweimal mit je 1o ml Aqua dest. gewaschen. Die Probe wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingedampft und für die Bestimmung der 17 -Ketosteroide aufbewahrt. In der Natronlauge und dem ersten Waschwasser sind die vormals gebundenen Östrogene enthalten. Diese werden mit den freien Östrogenen, die sich in der alkalischen Waschflüssigkeit der Methylenextrakte befinden, vereinigt und mit Eisessig auf pH 5 - 6 gebracht. Die Lösung neutralisiert man mit $NaHCO_3$ und extrahiert mit 2 x 15 ml Äther. Der Äther wird wiederum mit 2 x je 1o ml Wasser gewaschen.

Farbreaktion nach ITTRICH:

Nach Zugabe von 1 ml einer 2 % igen Hydrochinonlösung wird die Probe eingedampft. Den Rückstand löst man in 1 ml 64 %iger Schwefelsäure, erhitzt 4o Minuten im siedenden Wasserbad und kühlt im Eiswasser. Nach Zugabe von 1,5 ml Wasser und 2 ml einer 2 %igen p-Nitrophenollösung in Chloroform schüttelt man 3o Sekunden und zentrifugiert 1o Minuten bei 3ooo U/Min. Die untere Schicht wird in eine 1 ml - Küvette überführt. Die Messung erfolgt dann im Eppendorf-Photometer mit Fluoreszenzzusatz unter Verwendung eines Primärfilters (Hg 546 mu) und eines Sekundärfilters (36o - 3ooo mu) gegen den Östrogenstandard (o,5 ug Östron, o,25 ug Östradiol, o,25 Östriol). Die erhaltenen Werte werden mit Hilfe einer Eichkurve in ug pro Probe und ug/ 1oo ml Plasma umgerechnet.

Bestimmung der 17 - Ketosteroide im Plasma nach OERTEL und KAISER (81)

Den Trockenrückstand, der während der Bestimmung der Östrogene anfiel und für die Bestimmung der 17 - Ketosteroide aufbewahrt wurde, löst man in 1o ml 8o%igem Methanol und entfettet durch Extraktion mit 1o ml Hexan. Nach Abpipettieren des Hexans wird das wässrige Methanol eingedampft. Die Reinigung der Probe erfolgt mit Hilfe der Säulenchromatographie. Man suspendiert 5,5 g Aluminiumoxyd in Benzol und füllt eine Säule von 8,8 mm Innendurchmesser, die dann mit Benzol gewaschen wird. Die in 1o ml Benzol gelöste Probe gibt man auf die Säule, spült mit 1o ml Benzol und eluiert mit 2o ml o,25%igem Äthanol in Benzol und der gleichen Menge 1,5 %igem Äthanol in Benzol. Das letzte Eluat wird zur Trockne eingedampft.

Farbreaktion nach ZIMMERMANN (113, 114):

Zur eingedampften Probe, zwei Leerwerten und zwei Testwerten mit je 1o ug Androsteron gibt man o,4 ml 1 %iges m-Dinitrobenzol und o,2 ml 3 N Kalilauge, bebrütet die Chromogene 9o Minuten bei 25° C unter Lichtausschluß und extrahiert mit 1 ml Äther. Der Extrakt wird filtriert und im Eppendorf-Photometer bei 546 mu gemessen.
Die Berechnung erfolgt wie bei den Porter - Silber - Chromogenen.

Ergebnisse

Plasmakonzentration der Östrogene vor, während und nach "Gestadydral" - Therapie

Bei den Versuchspersonen A, B und C, weniger deutlich bei Versuchsperson D, finden sich im unbehandelten Zyklus zwei Sekretionsgipfel; ein erster zur Zeit der Ovulation zwischen dem 13. und 15. Zyklustag, und ein zweiter während der Lutealphase (um den 22. Zyklustag).

Im behandelten Zyklus stellte man einen deutlichen Abfall der Östrogenkonzentration fest, wenn auch der periodische Anstieg im Zyklus nicht völlig unterblieb. Nach Absetzen der Medikation (bei Versuchsperson D) stieg der Östrogenspiegel wieder an, ohne daß jedoch ein Ovulationsgipfel zu sehen war, während man in der Lutealphase einen deutlicheren Anstieg bemerkte.

Plasmakonzentration der 17 - Hydroxy - Corticosteroide vor, während und nach der "Gestadydral" - Therapie

Im Gegensatz zum Kontrollzyklus war die Konzentration der 17 -Hydroxycorticosteroide im Plasma nach der Medikation deutlich erhöht. Im anschließenden Spontanzyklus der Versuchsperson D, verringerten sich die Werte nicht, sondern lagen sogar noch höher als im behandelten Zyklus.

Darüber hinaus beobachtet man, daß sowohl im unbehandelten wie im behandelten Zyklus gewisse regelmäßige Schwankungen im Hormonspiegel auftraten. Konzentrationsgipfel und Konzentrationsminima wechselten miteinander ab, so daß sich fast immer eine charakteristische M - Form bei graphischer Darstellung ergab. Besonders einprägsam war ein solches Bild im behandelten Zyklus der Versuchsperson A, weniger deutlich in ihren Kontrollzyklen.

Plasmakonzentration der 17 - Ketosteroide vor, während und nach der "Gestadydral" - Therapie

Die 17 - Ketosteroide zeigten ein uneinheitliches Bild. Erkennbar war jedoch ein deutliches Absinken der Konzentration während der Hormontherapie und ein sofortiges Wiederansteigen im nachfolgenden Spontanzyklus. Gewisse regelmäßige Hormonschwankungen schienen auch hier vorzuliegen, im behandelten Zyklus deutlicher als im Kontrollzyklus.

Graphische Darstellungen

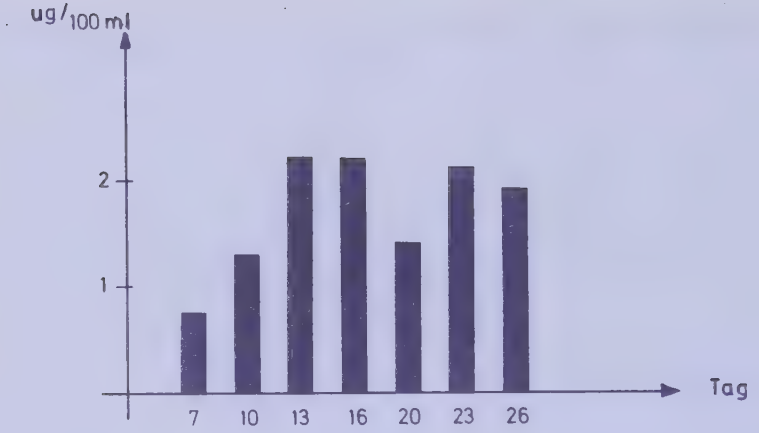

Abb.1 Versuchsperson A
ÖSTROGENSPIEGEL des Plasmas im Kontrollzyklus

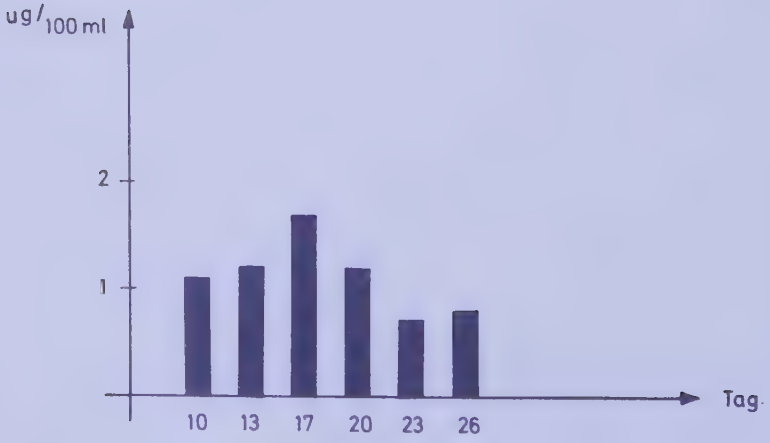

Abb. 2 Versuchsperson A
ÖSTROGENSPIEGEL des Plasmas im behandelten Zyklus

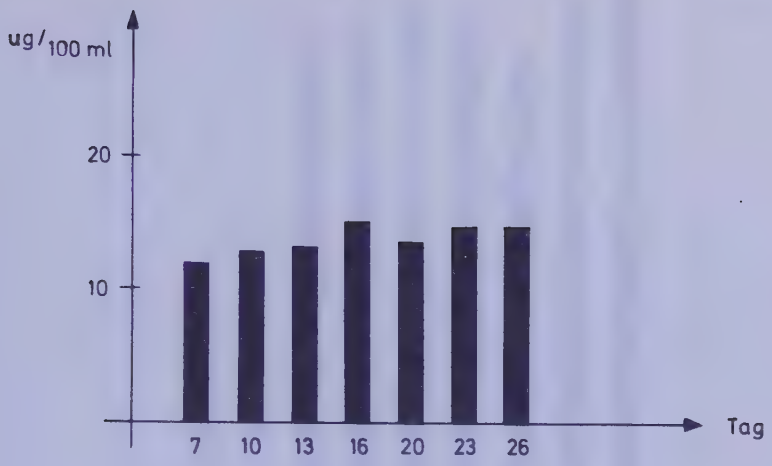

Abb. 3 Versuchsperson A
17 - OH - CORTICOSTEROIDE im Plasma. Kontrollzyklus

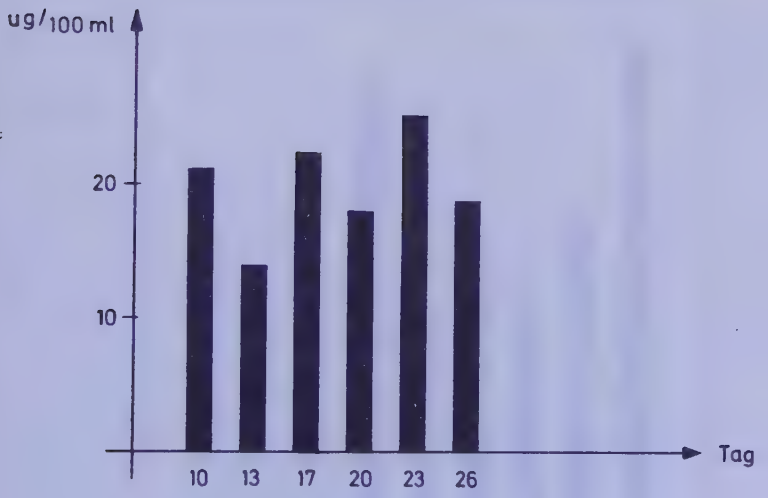

Abb. 4 Versuchsperson A
17 - OH - CORTICOSTEROIDE im Plasma. Behandelter Zyklus

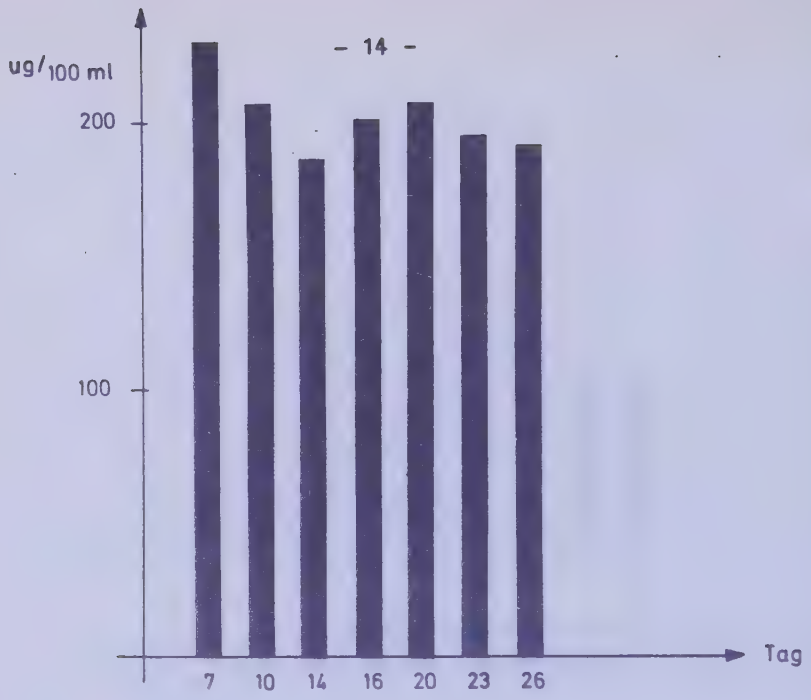

Abb. 5 Versuchsperson A

17 - KETOSTEROIDE im Plasma. Kontrollzyklus

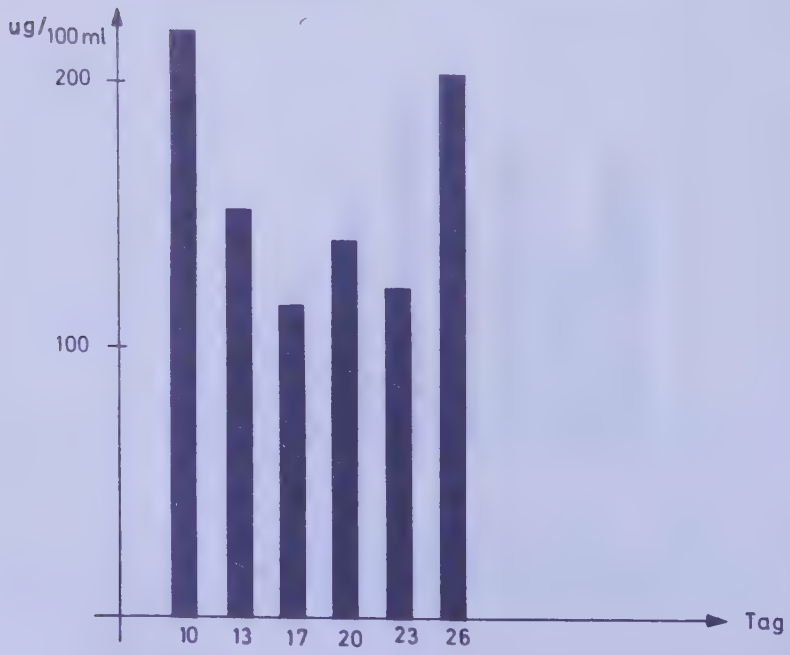

Abb. 6 Versuchsperson A

17 - KETOSTEROIDE im Plasma. Behandelter Zyklus

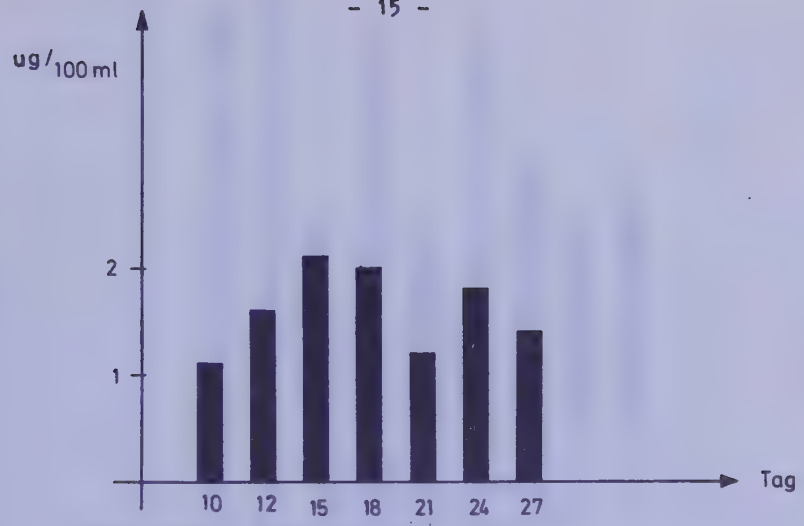

Abb.7 Versuchsperson B
ÖSTROGENSPIEGEL des Plasmas im Kontrollzyklus

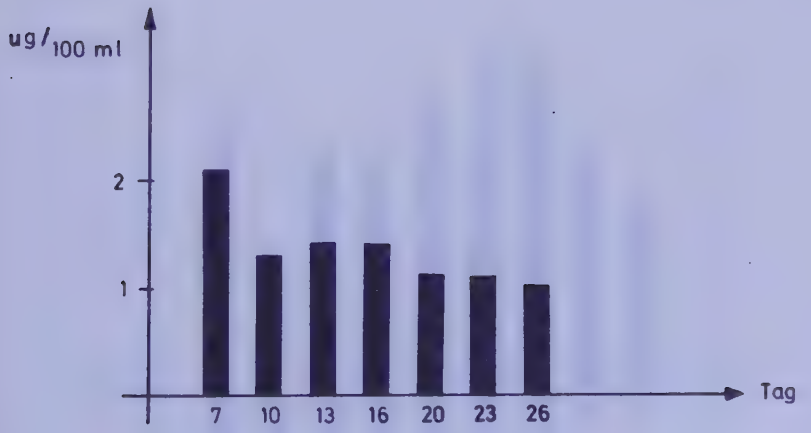

Abb. 8 Versuchsperson B
ÖSTROGENSPIEGEL des Plasmas im behandelten Zyklus

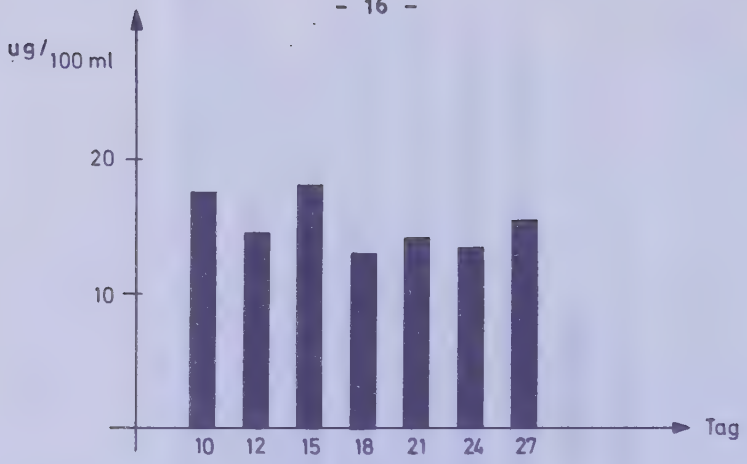

Abb. 9 Versuchsperson B

17 - OH - CORTICOSTEROIDE im Plasma. Kontrollzyklus

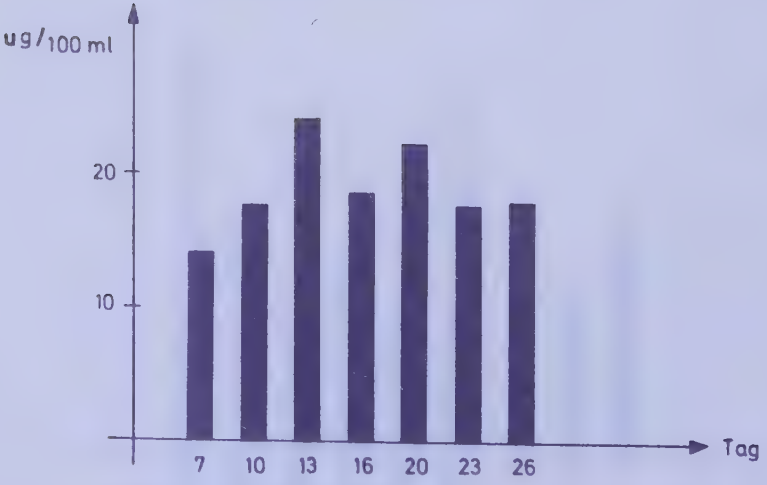

Abb. 10 Versuchsperson B

17 - OH - CORTICOSTEROIDE im Plasma. Behandelter Zyklus

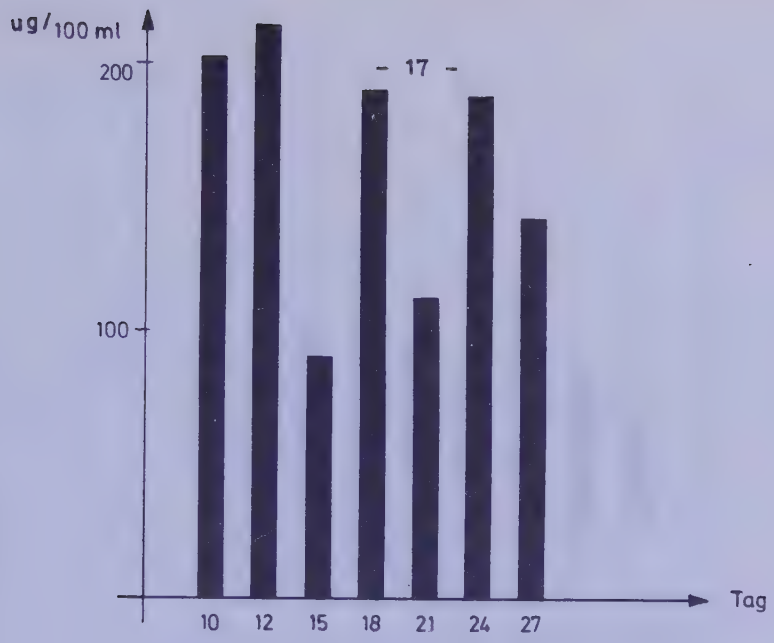

Abb. 11 Versuchsperson B
17 - KETOSTEROIDE im Plasma. Kontrollzyklus

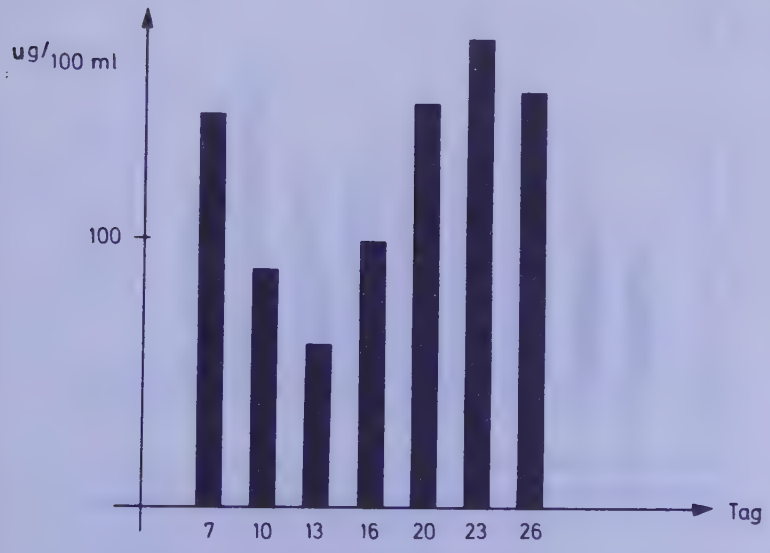

Abb. 12 Versuchsperson B
17 - KETOSTEROIDE im Plasma. Behandelter Zyklus

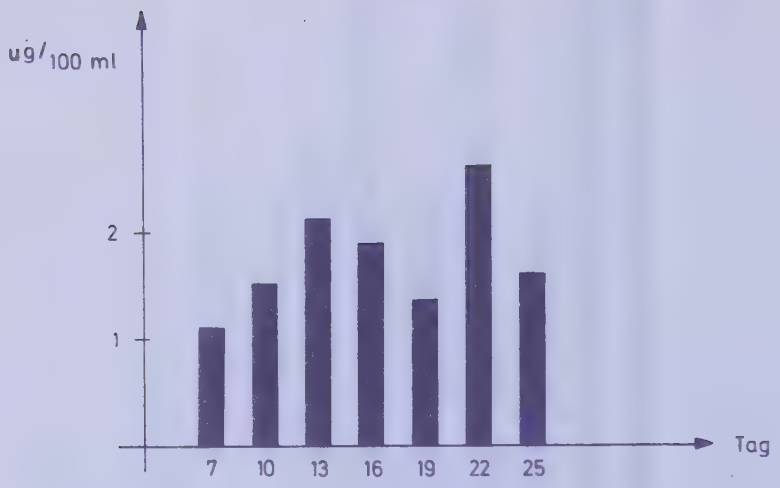

Abb. 13 Versuchsperson C
ÖSTROGENSPIEGEL des Plasmas. Kontrollzyklus

Abb. 14 Versuchsperson C
ÖSTROGENSPIEGEL des Plasmas im behandelten Zyklus

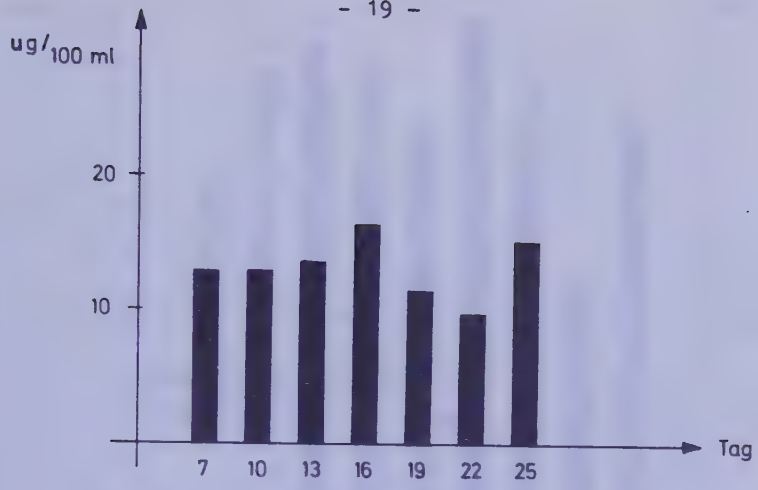

Abb. 15 Versuchsperson C
17 - OH - CORTICOSTEROIDE im Plasma. Kontrollzyklus

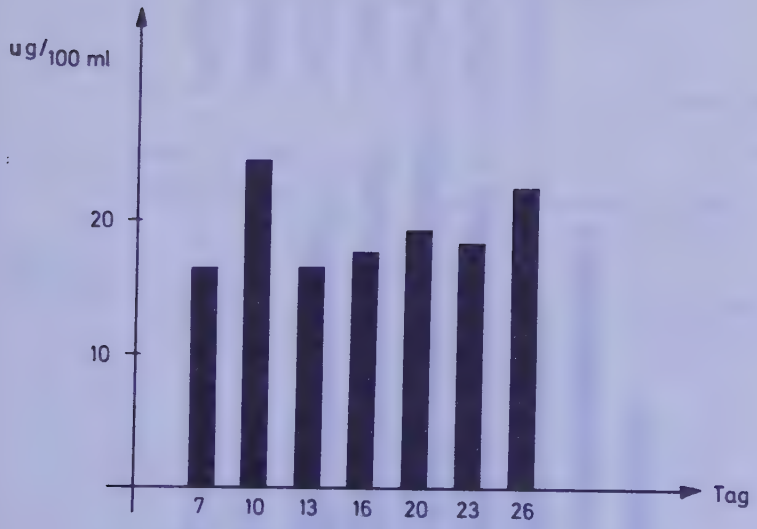

Abb. 16 Versuchsperson C
17 - OH - CORTICOSTEROIDE im Plasma. Behandelter Zyklus

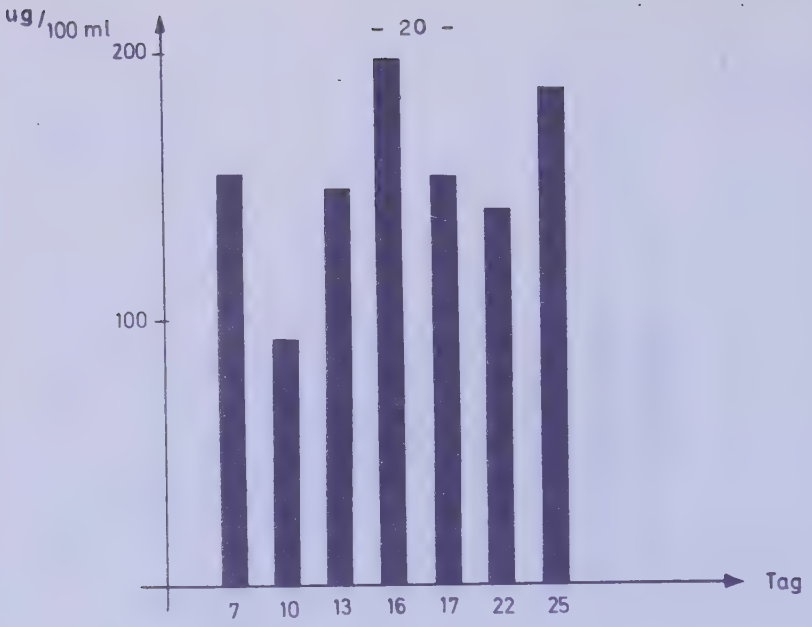

Abb. 17 Versuchsperson C

17 - KETOSTEROIDE im Plasma. Kontrollzyklus

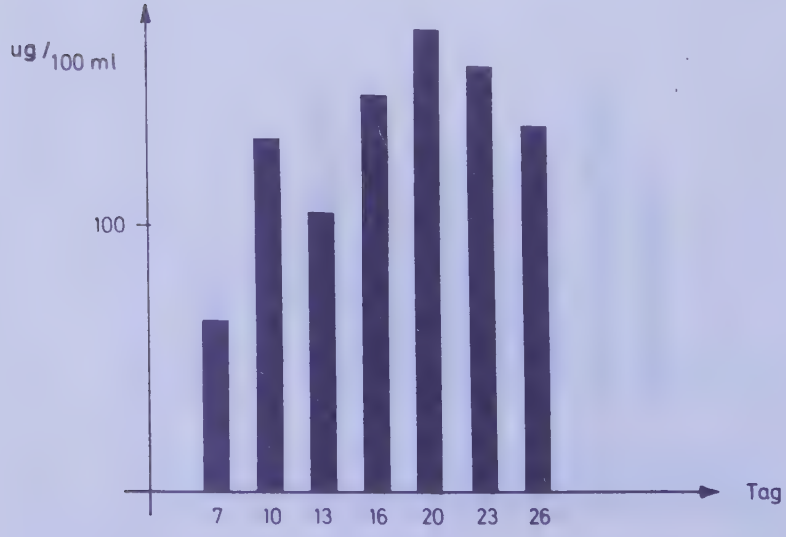

Abb. 18 Versuchsperson C

17 - KETOSTEROIDE im Plasma. **Behandelter Zyklus**

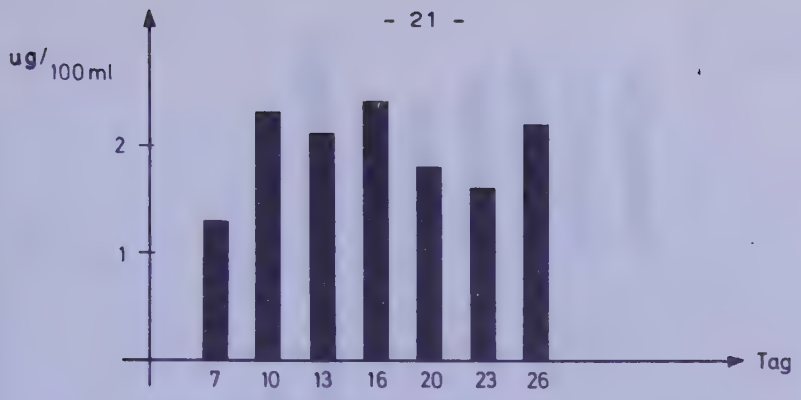

Abb. 19 Versuchsperson D

ÖSTROGENSPIEGEL des Plasmas im Kontrollzyklus

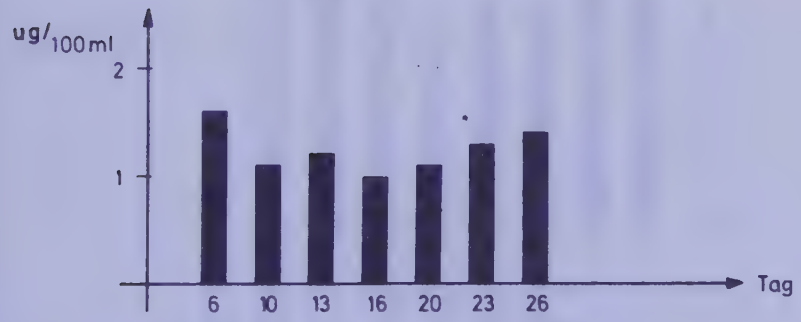

Abb. 20 Versuchsperson D

ÖSTROGENSPIEGEL des Plasmas im behandelten Zyklus

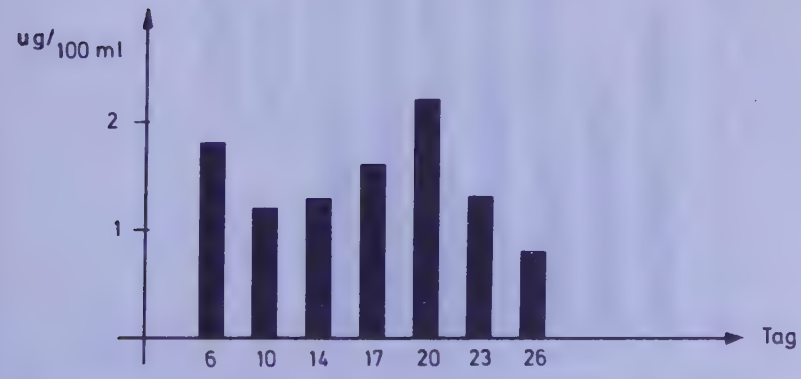

Abb. 21 Versuchsperson D

ÖSTROGENSPIEGEL des Plasmas im 1. unbehandelten Zyklus nach der Medikation

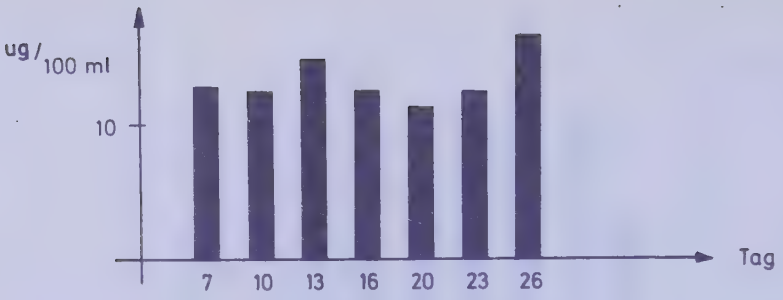

Abb. 22 Versuchsperson D

17 - OH - CORTICOSTEROIDE im Plasma. Kontrollzyklus

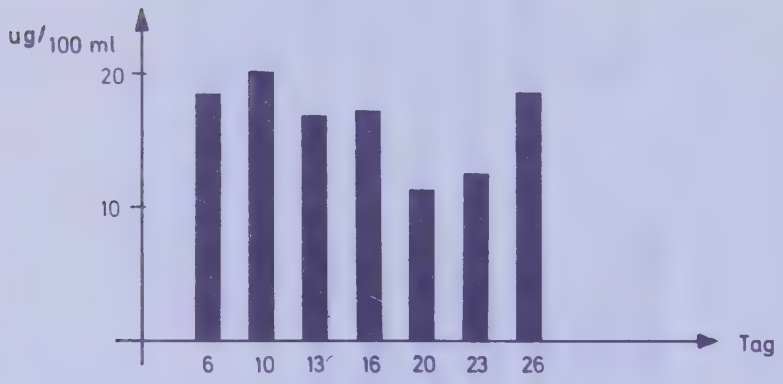

Abb. 23 Versuchsperson D

17 - OH - CORTICOSTEROIDE im Plasma. Behandelter Zyklus

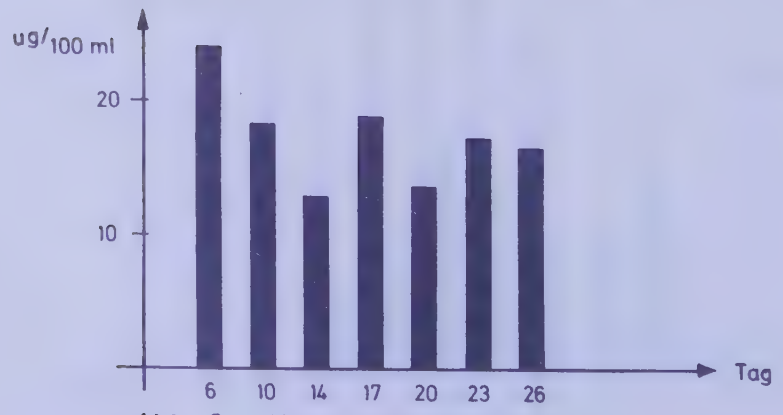

Abb. 24 Versuchsperson D

17 - OH - CORTICOSTEROIDE im Plasma

1. Unbehandelter Zyklus nach der Medikation

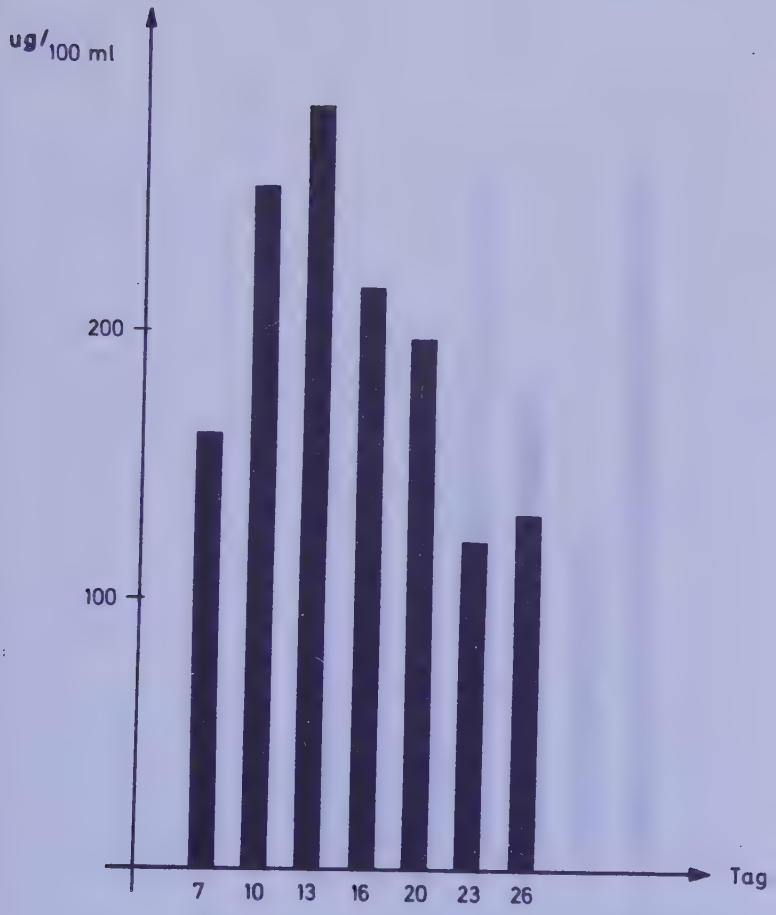

Abb. 25 Versuchsperson D

17 - KETOSTEROIDE im Plasma. Kontrollzyklus

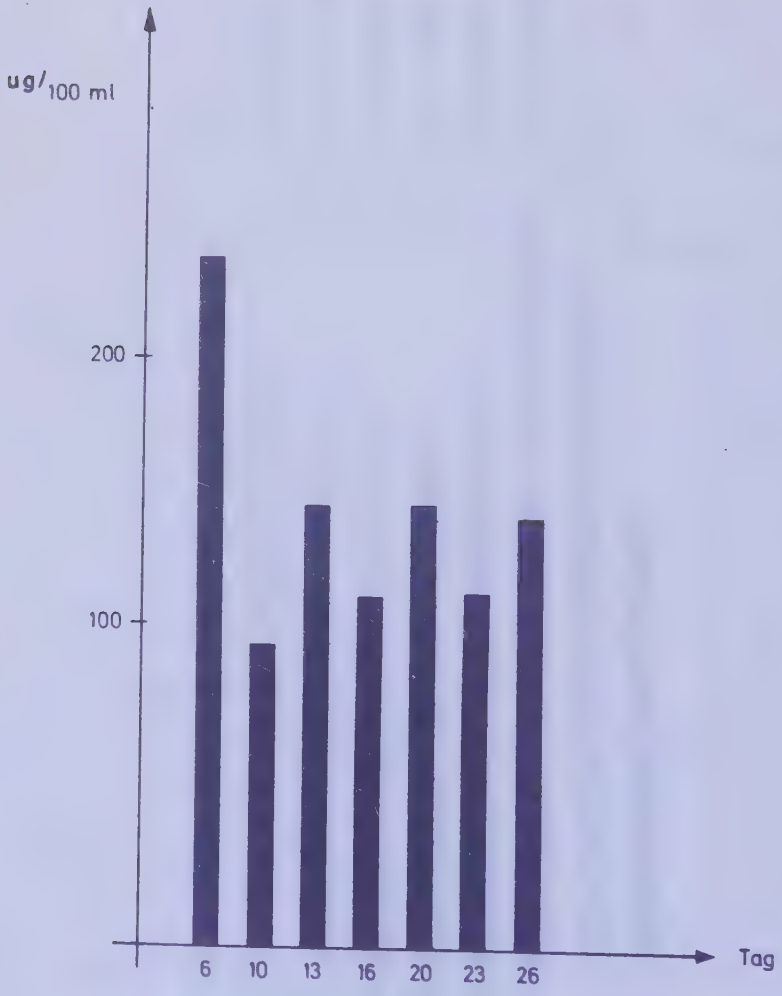

Abb. 26 Versuchsperson D

17 - KETOSTEROIDE im Plasma. Behandelter Zyklus

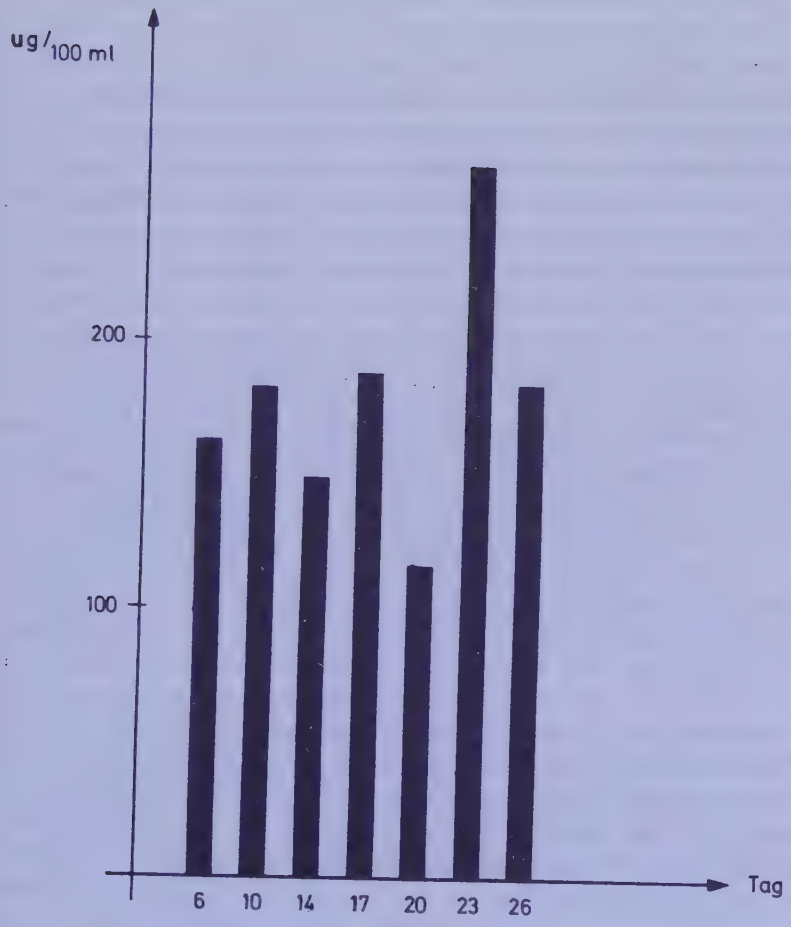

Abb. 27 Versuchsperson D

17 - KETOSTEROIDE im Plasma

1. Unbehandelter Zyklus nach der Medikation

Diskussion

Der normale weibliche Zyklus

Die periodisch wiederkehrenden Veränderungen im weiblichen Organismus, deren auffälligstes Zeichen die Menstruation darstellt, beruhen auf keineswegs vollständig geklärten Vorgängen. Die Steuerung der Keimdrüsen, aber auch der Schilddrüse, der Nebenniere und anderer Organe erfolgt duch spezifische Hyphophysenhormone. Andererseits beeinflußt der Plasmaspiegel der von inkretorischen Drüsen ausgeschütteten Hormone in einem Rückkopplungsmechanismus die Tätigkeit der Hypophyse. An diesem Mechanismus ist der Hypothalamus beteiligt. Er stellt das Regulations- und Umschaltzentrum der sowohl für vegetative und vom Zentralnervensystem herkommende Reize, die für das Endokrinium bestimmt sind, als auch umgekehrt für die hormonelle Beeinflussung der inkretorischen Drüsen. Von hier gelangen auf dem Blutweg bestimmte Verbindungen in die Hypophyse, "relessing factors" genannt, die als Hormone die Bildung von Hypophysenhormonen fördern oder hemmen (ABDERHALDEN (1)).

Die Gonadotrope des Hypophysenvorderlappens bestehen aus drei verschiedenen Hormonen: dem Follikelstimulierenden Hormon (FSH), das wie das Adrenocortitrope Hormon (ACTH) in den basophilen Zellen gebildet wird; dem Luteinisierenden Hormon (LH), das mit dem Interstitiumzellen - stimulierenden Hormon (ICSH) identisch ist und dem Luteotropen Hormon (LTH, auch Laktotropes Hormon oder Prolactin genannt).

Welche Faktoren genau den Follikelsprung bewirken, läßt sich noch nicht eindeutig sagen. Viele Autoren vermuten, daß das Verhältnis von FSH zu LH hierbei eine wichtige Rolle spielt (HEINEN (38), NELSON and PATANELLI (78), BROWN et al. (12), BUCHHOLZ et al. (13)). Außerdem scheint das Corpus - luteum - Hormon Progesteron beteiligt zu sein. Es wird bereits kurz vor der Ovulation vom Graaf'schen Follikel se-

zerniert und regt so die Hypophysentätigkeit an (BUCHHOLZ et al. (13)). Man nimmt an, daß auch das vom Hypophysenhinterlappen gebildete Adiuretin (Vasopressin) in den Mechanismus eingreift. Durch lokale Vasokonstriktion und darauffolgende Ischämie wird die Gewebestruktur aufgelockert und reißt ein. Das Ei gelangt dann in die Tube, wo es entweder befruchtet wird oder zugrunde geht. Aus dem Restfollikel entsteht unter dem Einfluß des von den acidophilen und basophilen Hypophysenvorderlappenzellen gebildeten Luteotropen Hormon, vermutlich auch durch die Wirkung des Follikelstimulierenden und Luteinisierenden Hormons, der große Progesteronmengen produzierende Gelbkörper (HOLMES (43)).

Die Uterusschleimhaut erfährt durch das Progesteron die Umwandlung von der östrogen-bedingten Proliferationsphase zur Sekretionsphase, sodass der Uterus nun zur Einnistung des befruchteten Eies vorbereitet ist. Innerhalb weniger Wochen fängt die Placenta, die aus Zellen des Endometriums und des Eies entstanden ist, mit der Produktion von Choriongonadotropinen an. Die Choriongonadotropine wirken sich auf die Erhaltung des Corpus luteum aus und bewahren es so vor der Degeneration, bei gleichzeitiger Stimulation der Produktion von Gestagenen. Das Corpus luteum bildet sich um zum Corpus luteum graviditatis.

Wenn es jedoch nicht zur Konzeption d.h. zur Vereinigung von weiblicher Keimzelle und Samen kommt, so stirbt das Ei nach wenigen Tagen ab, da es nicht teilungsfähig ist. Das Corpus luteum wird nicht mehr durch LTH stimuliert, so daß es atrophiert und kein Progesteron mehr zu bilden vermag. Infolge des Hormonspiegelabfalls verengen sich die Arteriolen und die ischämische äußere Endometriumschicht nekrotisiert. Sie löst sich ab und wird ausgeschieden (Desquamationsphase).

In der Regenerationsphase wird die Uterusschleimhaut von der erhaltenen Basalschicht wieder aufgebaut. Gleichzeitig reift in einem Ovar ein neuer Follikel heran und ein neuer Zyklus beginnt.

Die Ovulationshemmung mit oralen Hormonpräparaten

Während physiologische Mengen von Östrogenen und Gestagenen die LH-, FSH - und LTH - Sekretion anregen können, hemmen höher dosierte Mengen die Gonadotropinausschüttung des Hypophysenvorderlappens (AMREICH (2), HOLMES and MANDEL (43), PEETERS et al. (84)).

Es kommt zu einer Ruhigstellung der Ovarien. So erklärt sich auch die Pseudogravidität der Frau (Halban'sche Krankheit) bei Corpus - luteum - Persistenz und Semiligravidität bei Haustieren.

Eine Ovulationshemmung läßt sich praktisch mittels aller Sexualhormone erzielen. Wegen ausgeprägter Nebenwirkungen aber scheiden viele Verbindungen aus, wie z.B. die Androgene aufgrund ihrer virilisierenden Eigenschaften. Auch bei einer reinen Östrogentherapie kommt es zu ernstzunehmenden Nebenwirkungen. Aus der unphysiologisch aufgebauten Uterusschleimhaut treten Durchbruchblutungen auf (HOLMES and MANDL (43)). Weiter klagen die Patientinnen häufig über Übelkeit, Brechreiz und andere gastrointestinale Symptome (AMREICH (2), TYLER (1o5), LANCET (6o)). Auch werden Leberschäden und wahrscheinlich die Entstehung von malignen Geschwulsten durch hohe Östrogendosen begünstigen (LANCET (6o), HEINEN (39), HOLMES and MANDL (43)).

Mit oral verabreichtem Progesteron gelang es zwar, eine Ovulationshemmung zu erreichen, jedoch erwiesen sich gewisse halbsynthetische Steroide, die langsamer abgebaut werden, als wirksamer. BUCHHOLZ (14) fand, daß Progesteron die Hypophysentätigkeit nur geringfügig unterdrückte, während eine Östrogen - Testosteron - Kombination eine stimulierende Wirkung zu haben scheint. Da bei einer reinen Gestagenbehandlung oft Durchbruchblutungen, auch Endometriumatrophien und Amenorrhoen beobachtet wurden (GREENBLATT and JUNGCK (34), ROCK et al. (94)), ging man zu Gestagen - Östrogen - Mischpräparaten über, die vom 5. bis zum 24. Tag

nach Auftreten der Menstruation eingenommen werden. So kann, zumindest nach dem ersten behandelten Zyklus, eine sichere Konzeptionsverhütung und eine der Regelblutung entsprechende hormonelle Entzugsblutung erzielt werden.

Der Wirkungsmechanismus der oralen Kontrazeptiva

Viele Untersuchungen weisen darauf hin, daß die Ovulationshemmer auf das hypothalamisch - hypophysäre - System einwirken. Manche Forscher (Mc ARTHUR et al. (67), DAUME (17), FUKUSHIMA (25)) erwarteten einen hemmenden Einfluß der Kontrazeptiva auf die Ausscheidung der Gonadotropine. LORAINE (64) aber berichtete, daß die Zyklusmittenspitze der Gonadotropinausschüttung unter Einfluß des Ovulationshemmers Norethindron nicht verschwand. BUCHHOLZ (14) dagegen beobachtete, daß eine Dosierung von 4 mg Norethindron vom 5. Zyklustag an zusammen mit 5o ug Äthinyl - östradiol den Gipfel zum Verschwinden brachte. Das Ergebnis war das gleiche, wenn 15 mg Norethindron oder 6o ug Äthinyl - östradiol einzeln angewandt wurden. Es erfolgte in diesen Zyklen keine Ovulation, wie man an der geringen Ausscheidung von Pregnandiol und Östrogenen sah.

Einen weiteren Hinweis für den zentralen Angriffspunkt der oralen Kontrazeptiva lieferte STAEMMLER (1o2): injiziertes Choriongonadotropin (HCG) benötigt in einem bestimmten Dosisbereich kleine Mengen endogenen Gonadotropins, um am Ovar zu wirken. Mit gleichzeitigen Gaben von ACTH, welches die endogene Gonodotropinbildung begünstigt, konnte eine Hemmung der Hypophyse durch 19 - Norsteroide aufgehoben werden.

ABDERHALDEN (1) wies darauf hin, daß bei Ratten eine durch Behandlung von Östradiol und Progesteron gehemmte FSH - und LH - Inkretion dadurch wieder in Gang kam, daß man den Tieren Präparate mit FSH - releasing - factor - Aktivität verabreichte. Dies veranschaulicht den direkten Einfluß der

Sexualhormone und ihrer Abkömmlinge auf die Hypophyse wie deren Veränderungen infolge längerer Hormontherapie (HOLMES and MANDL (43), LANCET (60)).

Auch MIYAKE und KABAYASHI (76) nehmen an, daß die Konzeptionsverhütende Wirkung anovulatorischer Substanzen auf eine zentrale Hemmung zurückzuführen sei. Man sah zwar bei hypophysektomierten Ratten eine Einwirkung verschiedener Steroide auf die Ovarien, doch vermochten die geprüften Stoffe die follikelstimulierende Wirkung von injiziertem Stutenserumgonadotropin (PMS) nicht zu beeinträchtigen.

Es gilt nun zu bedenken, daß die einzelnen Präparate verschiedene östrogene und progestative Substanzen enthalten, und daß man daher mit verschiedenen Wirkungsmechanismen rechnen muß. Solches bewies eine Untersuchung von OVERBECK und de VISSER (82), wo Lynöstrenol und 6 - Methyl - lynestrenol verglichen wurden. Man fand heraus, daß trotz chemischer Verwandtschaft Lynöstrenol bei Ratten die FSH - Ausschüttung aus der Hypophyse und somit die Follikelreifung hemmt, während der gleiche Stoff mit einer 6 - Methylgruppe die LH - Ausschüttung unterdrückt.

Aus diesen Ergebnissen kann man schließen, daß einige Stoffe, die beim Menschen mit Sicherheit die Ovulation unterdrücken, zumindest im Tierversuch auf das hypothalamisch - hypophysäre System einwirken.

Die Frage, ob bei der Frau durch die Hormontherapie immer eine Ovulationshemmung erreicht wird, stößt auf gegensätzliche Meinungen, da der direkte Nachweis eines verhinderten Follikelsprungs sich als äußerst schwierig erweist. Aufschlußreich in dieser Beziehung sind die Beobachtungen an Frauen, die sich während der Hormontherapie einer Laparatomie unterziehen mußten. Die Untefsucher berichteten immer wieder, daß in diesen Fällen keine frischen Gelbkörper gefunden wurden. KOPERA und IJZERMANN (58) stellten schon allein für das Präparat Lyndiol 2,5 fest, daß bei 10 Frauen, die vorher

regelmäßig ovulierten und in üblicher Form mit Lyndiol 2,5 behandelt wurden, während Laparatomien zwischen dem 22. und 26. künstlichen Zyklustag keine frischen corpora lutea gefunden wurden. HOLMES und MANDL (43) dagegen meinten, daß dieses Fehlen nicht unbedingt eine Folge der Medikation sein muß.

Auch durch verschiedene andere Wirkungen der Ovulationshemmer kann offenbar eine Schwangerschaft verhütet werden. Die erhöhte Viskosität des Zervixschleimes erschwert bereits das Eindringen von Spermien in den Uterus, dessen Schleimhaut nur ungenügend für die Einnistung des befruchteten Eies vorbereitet ist (GOLDZIEHER et al. (3o), HOLMES et al. (43)). Selbst ein ausbleibender Pregnandiolanstieg in der Lutealphase, der von vielen als einzig verwertbares indirektes Zeichen einer Ovulationshemmung angesehen wird (FERIN (22), NEVINNY - STICKEL (79), DENOL et FERIN (18), SZONTÁGH und SAS (1o3)) ließe sich dadurch erklären, daß lediglich die Gelbkörperbildung, nicht aber die Ovulation verhindert wird.

Indikation der oralen Ovulationshemmer

Millionen von Frauen benutzen heute bereits antikonzeptionelle Präparate (HOHENSEE (42)). Seit Jahren beschäftigen sich daher Forschergruppen damit, die Ovulationshemmer auf Nebenwirkungen zu prüfen.

Bisher konnten keine schlüssigen Beweise für eine ernsthafte Dauerschädigung des weiblichen Organismus erbracht werden. Dennoch befürworten Ärzte und Wissenschaftler eine begrenzte medizinische Indikation, z.T. auch aus moralisch - ethischen Gründen (GESENIUS (28), AMREICH (2)). Zum anerkannten Anwendungsbereich gehören Fälle, in denen eine Schwangerschaft als zu große Belastung für den weiblichen Organismus anzusehen ist, wie z.B. bei schweren Allgemeinerkrankungen, schweren Geburten in der Anamnese, usw..

Eine erfolgreiche Behandlung mit Ovulationshemmern wird bei funktioneller Sterilität erzielt. Bei einer Verabreichung solcher Präparate über drei Zyklen hinweg konnten bei etwa 2o% der Frauen anschließend eine Schwangerschaft beobachtet werden (BORGLIN (7), ROLAND (96)). Man macht sich hierbei den sogenannten "rebound - Effekt" zunutze. Nach einer diencephalen - hypophysären Hemmung, Ruhigstellung oder Regularisierung beginnt eine reaktiv verstärkte Ausschüttung von Gonadotropinen, was zur Auslösung einer Ovulation und zur Einregulierung des Zyklus führen kann. Auch andere Untersucher (GREENBLATT (34), KAISER (49), KISTNER (56)) sehen in der hypophysären Gegenregulation im Sinne eines "rebound - Effekts" eine Erklärung für ovulatorische Zyklen bei vorher anovulatorischen Patienten. Behandlungserfolge bei hysterischer Infertilität erzielten ROCK und GARCIA (95) nach 4 bis 8 jähriger Verabreichung von Hormonpräparaten. Andere Indikationen sind das praemenstruelle Syndrom und die Dysmenorrhoe ohne organische Ursache. Das praemenstruelle Syndrom konnte nach Angaben verschiedener Untersucher (EICHNER (2o), HOAD et BOND (41), KIRCHHOFF und HALLER (55)) bei 4o - 84% der Patientinnen durch die Unterdrückung der Ovulation mit Hilfe von Östrogen - Gestagen - Kombinationen vermieden werden. Die Erfolgsquoten bei der Behandlung der funktionellen Dysmenorrhoe ohne organische Ursache liegen zwischen 5o und 1oo% (GOULD (31), KAISER (5o), KIRCHHOFF und HALLER (55), PEETERS (84)). Allerdings wurden selten anhaltende Erfolge erzielt.

Die Zyklusdauer unter Tabletteneinnahme ist auffallend konstant, je nach Präparat beträgt sie 26 - 29 Tage, mit Schwankungen von $\pm$ 1 Tag. Von PINCUS wurde diese Zeitdauer auch noch nach achtjähriger Tabletteneinnahme beobachtet. Demnach eignen sich die Ovulationshemmer auch zur Behandlung der Poly- und Oligomenorrhoe wie auch des unregelmäßigen Zyklus.

Die Beobachtung, daß Östrogen - Gestagen - Präparate pseudodeziduale Umwandlungen des Endometriums mit gleichzeitiger Atrophie der Drüsenschläuche bewirken, sowie die Tatsache,

daß endometriale Beschwerden nach der Gravidität oft verschwinden, veranlaßte KISTNER (57) zu einer Behandlung der Endometriose mit Kontrazeptiva. Er erzielte bei 85% der Frauen eine Besserung. Nach anderen Statistiken wurde eine definitive Besserung bei 75 - 85% der Frauen beobachtet (RIVA et al. (93), LEBHERZ (62)).

Nebenwirkungen der oralen Kontrazeptiva

Die hormonelle Sterilisierung der Frau bedeutet einen starken Eingriff in das normale Geschehen des weiblichen Organismus, von dem nicht nur die Geschlechtsorgane, sondern auch das Hypophysen - Zwischenhirn - System, das Vegetativum, die Nebennieren, der Elektrolythaushalt und das gesamte Stoffwechselgeschehen letztlich betroffen werden. Allerdings wiesen Autoren darauf hin, daß eine Schwangerschaft eine vielleicht noch stärkere Umstellung und Belastung für den weiblichen Organismus bedeute, und daß eine durch orale Ovulationshemmer hervorgerufene Pseudogravidität mit den entsprechenden Allgemeinsymptomen im Grund durchaus physiologisch sei. Auch eine sich über Jahre erstreckende hormonell bedingte Ruhigstellung des Ovars könne mit dem Zustand einer alljährlichen Schwangerschaft verglichen werden (GESENIUS (28), TYLER (105)).

Dennoch muß festgestellt werden, daß die halbsynthetischen Östrogen - Gestagen - Präparate Substanzen sind, die normalerweise im Körper nicht vorkommen und deren Nebenwirkungen auf den weiblichen Organismus nur teilweise bekannt sind.

1. Allgemeinbeschwerden bei Einnahme von oralen Ovulationshemmern

Die bisher bekannten Nebenwirkungen sind im allgemeinen ziemlich harmlos. Bei der Verschiedenheit der Präparate und ihrer Dosierung, wie auch der unterschiedlichen Art der Befragung und Auswertung subjektiver Erscheinungen ist es nicht verwunderlich, daß die Angaben über die Häufigkeit der Beschwerden stark schwanken.

Am häufigsten beobachtet wird eine Nausea, meist jedoch nur während der ersten Monate. Ein geringer Prozentsatz der Frauen gibt Gewichtsveränderungen an, so davon eine Gewichtszunahme, Übelkeit, Erbrechen, abdominelle Beschwerden, Brustbeschwerden, Beckenschmerzen, Akne und Urticaria sind Gegenstand weiterer Klagen. Die Prozentzahl für Durchbruchsblutungen schwankt zwischen 3 und 20%.

Andere Folgeerscheinungen sind Nachtschweiß, Beinkrämpfe, Schlaflosigkeit, aber auch Ermüdbarkeit, Appetitlosigkeit, Kontaktblutungen, Ödeme und Fluor. Es wird aber hervorgehoben, daß die Beschwerden im allgemeinen mit zunehmender Zahl behandelter Zyklen abnehmen (GOLDZIEHER et al. (3o), LANCET (6o), MEARS and GRANT (7%)).

2. Schädliche Nebenwirkungen bei Einnahme von oralen Kontrazeptiva

a. Virilisierung

Die Verwendung von halbsynthetischen, oral wirksamen Gestagenen (vor allem von 19 - Norsteroiden) zur Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft ist kontraindiziert, da sie eine virilisierende Wirkung auf die Entwicklung des weiblichen Genitale haben. WILKINS (111) beschrieb 7o Fälle solcher Mißbildungen, die denen des adrenogenitalen Syndroms entsprechen. Es können hierbei miteinander verwachsene Labiosakralfalten und vereinigte Urogeni-

talöffnungen auftreten. Lediglich dadurch, daß solche Mädchen normale Konzentrationen an 17 - Ketosteroiden ausscheiden und die Virilisierungserscheinungen sich im Laufe der Zeit zurückbilden, kann man derartige Mißbildungen von der Enzymmangelkrankheit unterscheiden. Die höchste, bisher veröffentlichte Rate dieser fötalen Virilisation, nämlich 18% der Kinder von Schwangeren, die orale Ovulationshemmer erhalten hatten, zeigt die Bedeutung dieser ernsten Auswirkungen (HUSS (45), s.a. GREENBLATT and JUNGCK (34)). Allerdings erlangt ein solcher Effekt nur bei relativ hoher Dosierung Bedeutung. Nach einer Behandlung mit den heute üblichen Präparaten wurde er bei der Frau selbst nicht beobachtet (GREENBLATT and JUNGCK (34)). Auch Neugeborene, deren Mütter zeitweise hormonell sterilisiert waren, zeigten keine höhere Prozentzahl an Fehl- oder Mißbildungen als Kinder unbehandelter Frauen.

b. Konkanzerogene Eigenschaften

Seit der Isolierung von Östron, dem ersten aktiven Steroidhormon besteht eine intensive Forschung über Beziehungen zwischen Hormonen und Geschwulstentstehung. Patientinnen mit größerer endogener Östrogenproduktion sollen häufiger an Uterus - Ca erkranken. Da unter der Behandlung mit Steroidhormonen aber zumeist der Östrogenspiegel vermindert ist, glauben andere Autoren, daß obige Effekte eher auf einen relativen Progesteronmangel zurückzuführen sind (FLOWERS (23)). Man weiß auch, daß eine lange und hochdosierte Gestagenmedikation bei Menschen und Tieren eine Uterushypertrophie (Pseudogravidität) hervorruft (GESENIUS (28), HALLER (36), MIYAKE and KOBAYASHI (76)).

Im Oktober 1964, auf dem Kongress der "Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie" behauptete GUHR, bei einem großen Prozentsatz von insgesamt 79 hormonell sterilisierten

Frauen ein atypisches Portio - Epithel und in zwei Fällen sogar ein Carcinom in situ, eine Präkanzerose, beobachtet zu haben. Nach den bisherigen Erfahrungen anderer Autoren jedoch besteht kein Grund zur Annahme, daß es selbst nach jahrzehntelanger Behandlung mit Östrogen - Gestagen - Kombinationen, zur Förderung eines Tumorwachstums, zu einer erhöhten Krebsanfälligkeit oder zu einer beschleunigten Metastasierung schon vorhandener maligner Tumoren kommt (GOLDZIEHER et al. (3o), LANCET (6o), MAERS and GRANT (73), TYLER (1o5)).

Beim Endometrium - Ca erzielte man sogar durch die Behandlung mit Progesteron, Hydroxyprogesteronkapronat und ENOVID eine günstige Beeinflussung.

Wie bereits geschildert, üben die oralen Ovulationshemmer eine Wirkung auf die Tätigkeit der Hypophyse aus. Sie können dort bei Nagetieren eine Degranulierung der acidophilen Zellen hervorrufen (HOLMES and MANDL (43)). Diese Veränderungen erwiesen sich im allgemeinen als reversibel. Es wurde jedoch bei Ratten die Entstehung von Hypophysenadenomen beobachtet, wenn die Tiere während zwei Drittel ihres Lebens unter einer Östrogentherapie standen (LANCET (6o)). Diese Befunde lassen sich nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen, wenngleich HOLMES and MANDL (43) meinen, man müsse zum Beweis des Gegenteils mit der Möglichkeit rechnen, daß die Hypophyse von Frauen nach jahrelanger Behandlung mit Ovulationshemmern ernstlich geschädigt werden könne. So sei es u.U. möglich, daß einige Beschwerden wie Kopfschmerzen, Schwindel und Nausea mit einer Vergrößerung der Hypophyse im Zusammenhang stehen. ANREICH (2) glaubt hingegen, daß diese Symptome durch Spasmen der Hirn-, Kopfmuskel- und Nackenmuskelgefäße verursacht würden und dem Gestagenanteil der Präparate anzurechnen sei. Durch Östrogene könnten solche Beschwerden jedenfalls vermindert werden.

c. Veränderungen an Keimdrüsen und an der Uterusschleimhaut

An den Keimdrüsen und an der Uterusschleimhaut verursachen Sexualhormone und Verwandte synthetischer Produkte ebenfalls Veränderungen. Je nach Steroid, dessen Zusammensetzung, Dosierung und Anwendungsdauer, variieren diese Veränderungen. In den Ovarien nimmt das Zwischengewebe auf Kosten reifender Follikel zu. Es besteht aber kein Zusammenhang zwischen der Zahl der Primordialfollikel einerseits und der Therapiedauer andererseits (MIYAKE and KOBAYASHI (76), LANCET (6o)).

Während einer 2o - Tage - Behandlung mit den üblichen Mischpräparaten erscheint das Endometrium schon zur Zyklusmittenspitze hin sekretorisch umgewandelt. In den folgenden Tagen kommt es zu einer Drüsenregression und zu Stromaödemen mit angedeuteter Pseudodezidualbildung (GREENBLATT and JUNGCK (34), ROCK et al. (94), TYLER (1o5)).

Solche Erscheinungen sind reversibel. Der Zustand der Uterusschleimhaut normalisiert sich bereits im ersten unbehandelten Zyklus. Das Wiedereinsetzen regelmäßiger Menstruationen und die große Häufigkeit durchaus normaler Schwangerschaften nach Beendigung einer vorausgegangenen, selbst jahrelangen Hromontherapie beweisen uns darüberhinaus, daß die hormonelle Sterilisierung temporär und ohne nachteilige Wirkung auf spätere Funktionen von Hypophyse und Ovarien ist.

d. Wirkung auf die Nebennieren

Viele Autoren fanden bei Patientinnen unter Behandlung mit Östrogen - Gestagen - Kombinationen eine vermehrte Aldosteronsekretion mit einer Erhöhung des Plasma-Corticoidspiegels (LAYNE et al. (61), FLOWERS (24), METCALF

and BEAVEN (74), WALLACH et al. (1o8)) und ein entsprechendes Absinken der Corticoidspiegel im Urin (ERB und KELLER (21), GOLD et al. (29), WALSER et al. (11o)).

Klinische Zeichen einer gestörten Gluco- und Mineralcorticoidinkretion bleiben jedoch aus, wenn man von einer geringgradigen Wasserretention und einer daraus resultierenden Gewichtszunahme absieht (Mc. SWINEY and PRUNTY (71)). Auf die Beeinflussung der Glucocorticoide durch orale Ovulationshemmer soll später noch eingegangen werden.

Die Ansprechbarkeit der Nebennierenrinde auf eine Stimulierung mit Adrenocorticotropen Hormon (ACTH) wird durch eine längere Medikation nicht verändert, wie WALLACH et al. (1o8) und vor diesen Autoren schon PETERSON (85) zeigen konnten.

e. Thrombophlebitische Nebenwirkungen

Im Herbst 1962 wurde nicht nur von der englischen Fachliteratur, sondern auch von der Laienpresse die Frage nach der Thrombophlebitiserzeugenden Wirkung der Ovulationshemmer aufgegriffen. Publikationen in Amerika folgten (Mc. GOWAN (69), Mc. INTYRE et al. (7o), Mc. WILLIAMS et al. (72), REED and COON (91)).

Man leitete eine systematische Untersuchung des Gerinnungssystems unter Behandlung mit Anovlar ein. KIRCHHOFF (54) gab die ersten Befunde auf dem 7. Kongress des I P P F (International Planned Parenthood Federation) 1962 bekannt. Während der ersten 8 - 1o Tage der Behandlung ergab sich eine Tendenz zur Aktivierung des Gerinnungssystems, die anhand der Veränderungen des Thrombelastogramms und der Prothrombinzeit nachzuweisen war. Zum Zeitpunkt der Abbruchblutung wurde eine mässige Aktivierung des Fibrinolyse deutlich. Die Veränderungen lagen jedoch innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite.

Andere Autoren (LUDWIG (65), BREHM (9), ERB und KELLER (21)) stellten ebenfalls eine Steigerung der Gerinnungsaktivität fest, die jedoch durch eine gleichzeitige Steigerung des fibrinolytischen Aktes als kompensiert angesehen werden kann. TYLER (1o5) glaubt ebenso wie andere Autoren, daß Schwangerschaft und Wochenbett weit höhere Anforderungen an das Gefäßsystem stellen als die üblichen ovulationshemmenden Mittel.

Trotzdem erachtet es SCHREINER (98) für richtig, eine erhöhte Thrombosegefährdung als Kontraindikation zur ovulostatischen Behandlung anzusehen, da die Zahl der tödlichen Thrombemboliefällen heute stetig anwächst.

f. Leberschädigende Nebenwirkungen

Norsteroide können nach verschiedenen Autoren (POPPER et al. (9o), TYLER at OLSON (1o6)) unter besonderen Bedingungen die Leberfunktion verändern und zum Auftreten eines cholestatischen Ikterus führen. HALLER (37) vertrat daher auf einer Tagung in Kiel 1961 die Ansicht, daß das Bestehen eines Leberschadens als Kontraindikation für eine langfristige Behandlung mit oralen Ovulationshemmern gelte, obgleich die Untersuchungen von PINCUS, ROCK und Mitarbeitern (87, 88) keinerlei Anhalt gaben, daß es bei gesunden Patientinnen unter Behandlung von Norsteroiden zu einer Veränderung der Leberfunktion komme.

g. Diabetogene Wirkung

Über das Thema Ovulationshemmer und Diabetes ist noch sehr wenig bekannt. Neuere Untersuchungen ergaben, daß die Glucosetoleranz bei Frauen ohne manifesten Diabetes unter Behandlung mit ovulostatischen Steroid - Kombinationen eine geringe Abweichung zeigt, und zwar eine Verminderung der Glucosetoleranz (GERSHBERG et al. (27)). Eine diabetogene Wirkung der Östrogen - Gestagen - Kombinationen kann nicht völlig ausgeschlossen werden.

Veränderungen der Plasmaspiegel verschiedener Hormone und der Urinausscheidung ihrer Metaboliten während der Einnahme oraler Kontrazeptiva

1. Östrogene

Unsere Untersuchungsergebnisse mit einem neuartigen Ovulationshemmer, dem Gestadydral (Hoffmann - La Roche, Basel - Grenzach), bestätigen im Ganzen gesehen diejenigen anderer Autoren (vgl. BROWN et al. (12), BUCHHOLZ et al. (13)), die andere Präparate benutzten. Im normalen Zyklus fanden wir vor und während der Ovulation sowie in der Sekretionsphase eine erhöhte Östrogenkonzentration im Plasma.

Unter der Hormontherapie verminderten sich die Gesamtmengen, steile Gipfelbildungen fehlten. Leicht erhöhte Werte während der Zyklusmitte (Abb. 2, 14), wie sie auch anderweitig im ersten behandelten Zyklus vereinzelt gefunden wurden, können Ausdruck einer nicht vollständig gehemmten Follikelreifung, beziehungsweise eines bereits bei Therapiebeginn heranreifenden Follikels sein. Möglicherweise deuten sie auf eine begrenzt weiterbestehende FSH - Aktivität bei gehemmter LH - Sekretion (s.a. BROWN et al. (12), BUCHHOLZ et al. (13), SHEARMAN (1oo)).

In einem Fall (Abb. 2o) sahen wir während des letzten Zyklusdrittels erhöhte Werte des Plasma-Östrogenspiegels. Da bei einer regelrechten Einnahme der oralen Ovulationshemmer wahrscheinlich keine Gelbkörper entstehen, scheidet ein Hormonanstieg von dieser Seite wohl aus. Die geringen 17 - Äthinyl - 19 - Nortestosteronmengen sonstiger Mischpräparate vermögen die Östrogenkonzentration im Plasma kaum zu erhöhen. Da es sich bei dem in Gestadydral benutzten Gestagen um ein Retrosteroid handelt, scheidet die

sonst feststellbare Umwandlung von Norethisteron und dessen Ester in Äthinylöstradiol aus, die u.A. von BROWN et al. (12) beobachtet wurde. Eine andere Ursache des nicht erwarteten Östrogenanstiegs während der Therapie könnte auch in einer unregelmäßigen Tabletteneinnahme zu sehen sein.

Sobald die Medikation abgesetzt wurde, kam es wieder zu einer gesteigerten Follikelaktivität (Abb. 21). Die normale Periode spielte sich schnell wieder ein.

2. Nebennierenrindenhormone

Während das Follikelhormon bzw. die Östrogene, wie es schon der Name andeutet, hauptsächlich in den Ovarien gebildet werden und den Funktionszustand des Ovars charakterisiert, geben die 17 - Hydroxy - Steroide und bedingt auch die 17 - Ketosteroide einen Aufschluß über die Funktion der Nebennieren. Diese für den Elektrolythaushalt und für den Kohlehydratstoffwechsel maßgebenden innersekretorischen Drüsen stammen entwicklungsgeschichtlich vom Mesoderm ab. Ihnen ist das Hypophysen - Zwischenhirn - System übergeordnet, das durch die Ausschüttung des adrenocorticotropen Hormons - bzw. des entsprechenden " Releasingfactors" - Wachstum, Lipoidspeicherung und Ascorbinsäuregehalt der Rindenzellen, sowie Produktion, Speicherung und Ausschüttung von Steroiden reguliert.

Wechselwirkungen zwischen FSH und ACTH sind nicht auszuschließen. Es wurde vielfach auf Zeichen einer verminderten Inkretion und Urinausscheidung von 17 - KS und 17 - OH - CS hingewiesen bei Patienten, die Sexualhormone oder verwandte Substanzen erhalten hatten (BROOKS and PRUNTY (11), WALLACH et al. (1o8)). Umgekehrt beobachtete man bei Addisonkranken eine ovarielle Follikelatresie und Verlust der sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale.

Das Ovar scheint also Nebennierenrindensteroide für die Biosynthese der Gestagene und die peripher von ihm beeinflußten metabolischen Prozesse zu benötigen (PINCUS and HIRAI (89)).

Obgleich also die morphologische Struktur und die Tätigkeit der Nebennierenrinde während der Behandlung mit weiblichen Sexualhormonen (und deren Abkömmlingen) verändert sind, konnten WALLACH et al. (1o8) beim Vergleich der Cortisolausscheidung nach ACTH - Stimulierung der Nebennierenrinde keinen Unterschied feststellen zwischen normal menstruierenden Frauen und Patientinnen, die über Jahre orale Kontrazeptiva eingenommen hatten (vgl. a. PETERSON (85)).

a. 17 - Hydroxy - Corticosteroide

Bei Bestimmungen der 17 - Hydroxy - Corticosteroide im Plasma machte man eine überraschende Entdeckung: Patientinnen, die aus irgendwelchen Gründen Östrogene zugeführt bekamen, wiesen außergewöhnliche hohe Cortisolkonzentrationen auf, ohne jedoch die Zeichen eines Hypercortizismus zu zeigen, wie sie zum Beispiel vom Cushing - Syndrom her bekannt sind (MILLS (75), SLAUNWHITE and SANDBERG (1o1)). Ähnlich hohe Cortisolmengen isolierte man aus dem Plasma von gesunden Frauen, die sich im letzten Schwangerschaftsdrittel befanden (SLAUNWHITE and SANDBERG (1o1)). Cortisol mußte also zum großen Teil in einer biologisch unwirksamen Form vorliegen. Es stellte sich heraus, daß es ebenso wie andere Steroide zu einem hohen Prozentsatz (nach SLAUNWHITE and SANDBERG (1o1) zu 8o - 9o%) an Plasmaprotein gebunden ist. Man darf diese Kopplung an Eiweiße jedoch nicht verwechseln mit der stabilen Konjugation, in der Steroide mit Glucuronsäure oder Schwefelsäure verätherт oder verestert sind.

Bei der Steroid - Protein - Bindung unterscheidet man zwei Formen. Bis zu einer gewissen Konzentration überwiegt normalerweise die starke Bindung an ein spezifisches Protein, das bei der Elektrophorese mit der Globulinfraktion wandert. Es wird im anglo - amerikanischen Schrifttum meist als Cortisol - bindendes - Globulin (CBG) bezeichnet. SLAUNWHITE and SANDBERG (1o1) schlugen den Namen "Transcortin" vor. Bei höheren Cortisolkonzentrationen im Blut, verursacht z.B. durch Stress oder Krankheit, wird das CBS gesättigt, so daß sich das Bindungsverhältnis des vermehrten Cortisols zugunsten einer labileren Kopplung an Albumine (CBA) verschieben kann (s.a. DAUGHADAY (16), BEISEL (5)).

Obgleich verschiedene Corticosteroide und deren Metaboliten mit Cortisol hinsichtlich einer Transcortinbindung konkurrieren, werden beim Menschen über 8o% der freien Stellen durch Cortisol besetzt (s.a. BEISEL (5)). Unter einer Östrogentherapie und im letzten Schwangerschaftsdrittel wird infolge der anabolen Wirkung von Östrogenen auch mehr Cortisol - bindendes - Globulin - synthetisiert (BEISEL (5)). Somit stehen bei Bedarf größere Cortisolmengen zur Verfügung, ohne daß der bestehende Hormonhaushalt gestört und die Nebennierenrinde stärker beansprucht würde. Im Gegenteil, durch Verminderung des Katabolismus in der Leber und einer Urinausscheidung steigt die Cortisolkonzentration im Blut, obwohl die NN- Sekretion durch erhöhte Östrogenspiegel unterdrückt werden kann (BEISEL (5)). Wie Abb. 4, 1o, 16, 26 erkennen lassen, fanden auch wir während der behandelten Zyklen erhöhte Konzentration von Hydroxy - Corticosteroid im Plasma, die nach Absetzen der Medikation wieder langsam absanken.

Abgesehen von den oben beschriebenen Ergebnissen fielen außerdem Schwankungen der 17 - Hydroxy - Corticosteroide innerhalb eines Zyklus auf. Jeweils zu Anfang, in der Mitte und am Ende des Zyklus ergaben sich besonders hohe Steroidkonzentrationen, während dazwischen niedrigere Plasmaspiegel beobachtet wurden.

Nach HILLS (75) hängt der Plasmacortisolspiegel ab von

1. der Sekretionsrate,
2. der vom Gewebe aufgenommenen Menge,
3. der in der Leber abgebauten Menge,
4. der Bindung an Protein,
5. der von den Nieren ausgeschiedenen Menge.

Es wurde mehrfach darauf hingewiesen, daß die Proteinbindung nicht zentral gesteuert wird (Punkt 4). Dagegen halten wir eine zyklische Beeinflussung der Sekretionsrate für durchaus möglich (Punkt 1). Die Vermutung lag nahe, daß eine gleichmäßig wechselnde Stimulierung der Nebennierenrinde durch ACTH und oder andere Hormone des Hypophysen - Zwischenhirn - Systems bestand. Hierfür spricht einmal die Tatsache, daß auch die Gonadotropine in regelmäßigen Abläufen ansteigen oder abfallen.

Es ist bekannt, daß ebenso wie bei Tieren auch bei der Frau enge Beziehungen zwischen der Nebennierenfunktion und dem menstruellen Zyklus bestehen (PINCUS and HIRAI (89)). Soweit wir wissen, wurden aber bisher - im Gegensatz zu Befunden bei verschiedenen Tierarten (BAKER (3), s.a. PINCUS and HIRAI (89)) - bei der Frau keine zyklusabhängigen Schwankungen der Ausscheidung oder der Plasmakonzentration von 17 - Hydroxy - Corticosteroiden entdeckt. Bekannt ist lediglich, daß die Werte im Tagesablauf stark variieren. Sie steigen etwa von 1 Uhr nachts an und erreichen gegen 8 Uhr morgens ihren Gipfel. Anschließend fallen sie langsam wieder ab, um gegen 24 Uhr (PETERSON (85)) einen Tiefpunkt zu erreichen.

b. 17 - Keto - Steroide

Unter der Einwirkung oraler Ovulationshemmer ergaben sich in unseren Untersuchungen geringfügig erniedrigte Plasma-

Spiegel der beinahe ausschließlich sulfokonjugierten Gesamt - 17 - Ketosteroide. Andere Autoren fanden eine mehr oder weniger verminderte Urinausscheidung dieser Androgen-Kataboliten (BROOKS and PRUNTY (11), WALLACH et al. (1o8)).

Es ist kaum möglich, aus solchen Werten auf eine signifikant beeinträchtigte Nebennierentätigkeit zu schließen, zumal auch die Ovarien Androgenbildner sind. Nach JUNKMANN (48) spielen die Keimdrüsen beim weiblichen Säuger in dieser Hinsicht sogar eine bedeutendere Rolle. Eine deutliche Umwandlung von 19 - Norsteroiden in 17 - Ketosteroide konnte bisher nicht demonstriert werden (BREUER (1o). Wenn man sich klarmacht, wie viele Reize vom Zentralnervensystem, vom Vegetativum und vom Endokrinium auf das Hypophysen - Zwischenhirn - System einwirken können, so erscheint es wenig sinnvoll, einzelne Tageswerte erklären zu wollen, zumal die Schwankungen der Konzentrationen als unregelmäßig befunden werden.

Unsere Untersuchungen sind naturgemäß mit manchen Fehlerquellen methodischer wie statistischer Art behaftet. Sie seien daher mit gewissen Vorbehalten aufgenommen, doch dürften sie einen Diskussionsbeitrag darstellen zu einem Forschungsgebiet, in dem noch viele Fragen ungelöst sind.

Zusammenfassung

Zur Klärung der Frage, wie und in welchem Ausmaße eine neue oral verabreichte Östrogen - Gestagen - Kombination die Nebennierenrindenfunktion zu beeinflussen vermag, wurden bei vier gesunden Frauen Plasmakonzentrationen verschiedener Steroide vor, während und nach der Gabe von Gestadyral untersucht.

In Übereinstimmung mit anderen Veröffentlichungen über die Wirkung ähnlicher Ovulationshemmer erschienen die Werte der Östrogene während der Hormontherapie vermindert, deutliche Gipfelbildungen in der Ovulations- und Lutealphase blieben im allgemeinen aus. Vereinzelt beobachtete höhere Werte im ersten behandelten Zyklus wiesen auf nicht vollständig unterdrückte Follikelreifung hin. Nach Absetzen der Medikation stiegen die Östrogenspiegel im Plasma wieder an. Die Gesamt - 17 - Ketosteroide ergaben keinerlei Hinweis auf eine wesentlich über die Behandlungsdauer anhaltende Hemmung der adrenalen Androgenproduktionen. Während der Einnahme oraler Kontrazeptiva erhöhten sich die Konzentrationen der 17 - Hydroxy - Corticosteroide im Plasma, was auf eine vermehrte Proteinbindung an CBG zurückzuführen ist. Im nachfolgenden therapiefreien Zyklus normalisierten sich die Werte wieder langsam. Gleichzeitig fanden sich vor, während und nach der Behandlung periodische Schwankungen der 17 - Hydroxy - Corticosteroidspiegel im Plasma mit Gipfelbildungen zu Beginn, in der Mitte und gegen Ende der Zyklen. Es könnte dies ein Hinweis auf eine zur rhytmischen Stimulierung der Keimdrüsen parallel verlaufende zentrale Steuerung der Nebennierenrindeninkretion sein. Diese periodischen Konzentrationsschwankungen wurden durch das eingesetzte Mischpräparat nicht beeinträchtigt.

Die Normalisierung der Plasma - Steroidspiegel schien von der vorausgegangenen Therapiedauer relativ unabhängig zu sein.

Literaturverzeichnis

1. ABDERHALDEN, R.: Die endokrinen Funktionen des Hypothalamus. Fortschr. Med. 83 (1965), 327-330

2. AMREICH, I.: Antikonzeption und die durch sie verursachten Schädigungen. Wien. med. Wschr. 112 (1962), 9 - 14

3. BAKER, B.L.: A Comparison of the Histological changes induced by Experimental Hyperadrenocorticalism and Inanition. Recent Progr. Hormone Res. 7 (1952), 331 - 373

4. BEARD, J.: The Rhythm of Reproduction in Mammalia. Anat. Anz. 14 (1898), 97 - 102

5. BEISEL, W.R., V.C. DIRAIMONDO, P.H. FORSHAM: Cortisol Transport and Disappearance. Ann. Intern. Med. 62 (1964), 641 - 652

6. BICKENBACH, W., E. PAULIKOVICS : Hemmung der Follikelreifung durch Progesteron bei der Frau. Zbl. Gynäk. 68 (1944), 153 - 157

7. BORGLIN, N.: Inhibitory effect of Lynestrenol and Lyndiol on human ovarian function. Int. J. Fertil. 9 (1964), 17

8. BÜNGELER, W., W. DONTENWILL : Hormonell ausgelöste geschwulstartige Hyperplasien, hyperplasiogene Geschwülste und ihre Verhaltensweisen. Dtsch. med. Wschr. 84 (1959), 1885

9. BREHM, H.: Circulation, blood coagulation and clinical observations during hormonal suppression of ovulation. Int. J. Fertil. 9 (1964), 45

10. BREUER, H.: Studies on the Metabolism of 17 - - Ethinyl - 19 - Nortestosterone. Int. J. Fertil. 9 (1964), 181-187

11. BROOKS, R.V., F.T.G. PRUNTY : The Supression of Adrenocortical Secretion with 17 - - Ethinyl - 19 - Nortestosterone. J. Endocr. 15 (1957), 385 - 392

12. BROWN, J.B., K. FOTHERBY, J.A. LORAINE : The Effect of Norethisterone and its Acetate on Ovarian and Pituitary Function during the Menstrual Cycle. J. Endocr. 25 (1962), 331 - 341

13. BUCHHOLZ, R., I. NOCKE, W. NOCKE : The Influence of Gestagens on the Urinary Excretion of Pituitary Gonadotropins, Estrogens, and Pregnandiol in Women in the Postmenopause and during the Menstrual Cycle. Int. J. Fertil. 9 (1963) 231-251

14. BUCHHOLZ, R.: Untersuchungen über die Beeinflussung der Gonadotropinausscheidung beim Menschen durch Keimdrüsenhormone. Geburtsh. u. Frauenheilk. 19 (1959), 851 - 858

15. CHROBAK, R.: Über Behandlung mit Corpus - Luteum - Extrakt (Corluten). Zbl. Gynäk. 2o (1896), 521 - 524

16. DAUGHADAY, W.H., I. KOZAK : Binding of Corticoids by Plasma Proteins. VI.: The Elektrophoretic Demonstrations of Corticosteroid Binding Globulin. J. Clin. Invest. 37 (1958), 519 - 523

17. DAUME, E.: Vortrag, 3. Bayerisch - Österreichisch - Schweizerische Gynäkologentagung.

18. DEMOL, R., J. FERIN : The urinary gonadotropin content during treatment with Lynestrenol. Int. J. Fertil. 9 (1963), 197-2o3

19. DORFMANN, R.I.: Bioassay of steroid hormones. Physiol. Rev. 34 (1954), 138

2o. EICHNER, E.: Premenstrual tension syndrome and primary Dysmenorrhea. W. Va. med. J. 56 (196o), 1

21. ERB, H., M. KELLER : Klinische und experimentelle Erfahrungen mit hormonalen Ovulationshemmern. Gynaecologia (Basel) 158 (1964),1

22. FERIN, J.: Hypoestrogenic amenorrhea and / or sterility induced by Lynestrenol. Int. J. Fertil. 9 (1963), 29

23. FLOWERS, Ch.E., Jr.: Effects of New Low - Dosage Form of Norethynodrel - Mestranol. Clinical Evaluation and Endometrial Biopsy Study. J. Amer. med. Ass. 188 (1964), 1115 - 1120

24. FLOWERS, Ch.E., Jr.: New developments in ovulation control. in GOLDFARB, E.: Advances in the treatment of Menstrual dysfunction. Lea and Febiger, Philadelphia 1964, 141

25. FUKUSHIMA, M., V.C. STEVENS, C.L. GANTT, N. VORIJS : Urinary FSH and LH excretion during the normal menstrual cycle. J. Endocr. 24 (1964), 2o5

26. GARCIA, C-R., G. PINCUS, J. ROCK, M. PANIAGUA, A. PENDLETON, F. LARAQUE, R. NICOLAS, R. BORNO, V. PEAN : Effectiveness of an Oral Contraceptive. Science 13o (1959), 81 - 83

27. GERSHBERG, H., Z. JAVIER, M. HULSE : Glucose tolerance in women receiving on ovulatory suppressant. Diabetes 13 (1964), 378

28. GESENIUS, H.: Orale Empfängnisverhütung, Wirkungsmechanismus, Bedenken, Nebenerscheinungen. Med. Klin. 58 (1963 I), 897 - 901

29. GOLD, J.J., C. SMITH, A. SCOMMEGNA, S. BORNSHEK : The efficacy of provest in inhibitation ovulation. Int. J. Fertil. 8 (1963), 725

30. GOLDZIEHER, J.W., L.E. MOSES, L.T. ELLIS : Study of Norethindrone in Contraception. J. Amer. med. Ass. 180 (1962), 355 - 358

31. GOULD, J.: Control of Ovulation with Provest. Int. J. Fertil. 8 (1963), 737

32. GRAFFI, A., H. GUMMEL : Zur Frage der cancerogenen Wirkung der steroiden Geschlechtshormone. Dtsch. Gesundh. - Wes. 7 (1952), 1250

33. GRAPOW, H.: Grundriß der Medizin der alten Ägypter. Bd. I - III Berlin 1954 - 1956

34. GREENBLATT, R.B., E.C. JUNGCK : Delay of Menstruation with Norethindrone, on Orally Given Progestional Compound. J. Amer. med. Ass. 166 (1958), 1461 - 1463

35. HABERLANDT, L.: Über hormonale Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers. (Vorläufige Mitteilung) Münch. med. Wschr. 68 (1921), 1577 - 1578

36. HALLER, J.: Über die Einwirkung von 17 - Äthinyl - 19 - Nortestosteronönantat auf Hypophysenzwischenhirnsystem und Uteruswachstum virgineller Meerschweinchen.
Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 51 (1960), 907 - 908

37. HALLER, J.: Beeinflussung der Ovulation durch Gestagene. Referat, 60. Tagung der Nordwestd. Gesellsch. f. Gynäk. u. Geburtsh., 1961 Kiel.
Geburtsh. und Frauenheilk. 22 (1962), 211

38. HEINEN, G.: Klinische Grundlagen der hormonalen Ovulationshemmung.
Med. Welt 9 (1965), 419 - 426

39. HEINEN, G.: Über Ovulationshemmer.
Hippokrates 2 (1967), 60

40. HERMANN, E., M. STEIN : Über die Wirkung eines Hormons des Corpus luteum auf männliche und weibliche Keimdrüsen.
Wien. klin. Wschr. 29 (1916), 778 - 782

41. HOAD, W.E., W.L. BOND : Enovid therapy for premenstrual tension.
Obstet. and Gynec. 14 (1959), 239

42. HOHENSEE, F.: Eine neue Methode zur Ovulationshemmung.
Ther. Gegenw. (1965), 466 - 470

43. HOLMES, R.L., A.M. MANDL : Oral Contraceptives. An Assessment of their Mode of Action. Lancet 1962 I, 1174 - 1177

44. HUGGINS, C.: Hormonabhängige Geschwülste - klinisch und experimentell. Klin. Wschr. 36 (1958), 1102

45. HUSS, K.: Progestional Drugs and Masculanization of Female Infants. J. Amer. med. Ass. 189 (1964), 71

46. INHOFFEN, H.H., W. HOHLWEG : Neue per os wirksame weibliche Keimdrüsenhormonderivate: 17 - Äthinyl - Östradiol und Pregnen - in - on - 3 - ol - 17. Die Naturwissenschaften 26 (1938), 96

47. JENSEN, E.V.: Über die Wirkungsweise von Östrogenen. Dtsch. med. Wschr. 88 (1963), 1229

48. JUNKMANN, K., J. WILLENBRINK, K.H. KIMBEL : Verteilung und Ausscheidung von 17 Hydroxyprogesteroncapronat an der Ratte. Geburtsh. u. Frauenheilk. 19 (1959), 302

49. KAISER, R.: Die therapeutische Pseudogravidität. Geburtsh. u. Frauenheilk. 19 (1959), 593

50. KAISER, R.: The inhibition of ovulation with orale progestatives substances. Int. J. Fertil. 19 (1964), 87

51. KAISER, R., MOHR, U. : Zur Frage der Wirkung von Äthinylnortestosteronacetat auf das Wachstum bestimmter Sarkome. Z. Krebsforsch. 64 (1961), 122

52. KELLEY, R.M., T.H. BAKER : Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium. New. Engl. J. Med. 264 (1961), 216

53. KENNEDY, B.J.: A Progestogen for treatment of advanced endometrial cancer. J. Amer. med. Ass. 184 (1963), 758

54. KIRCHHOFF, H., H. POLIWODA : Observations of the Blood Goagulation mechanism in patients treated with an oral fertility Controlling agent (Anovlar - Schering). Proc. 7th Conf. Int. Planned Parenthood Fed., Singapore 1963. Excepta med. Int. Congr. Ser. 72, 341

55. KIRCHHOFF, H., J. HALLER : Klinische Erfahrungen mit einer ovulationsunterdrückenden Östrogen - Gestagen - Komb. (Anovlar). Med. Klinik 59 (1964), 681

56. KISTNER, R.W.: Infertility Diagnosis and treatment. Med. sci. 1961, 161

57. KISTNER, R.W.: In Gynecology, principles and practise, year book. Med. publ. Inc., Chicago, p. 484, 1964

58. KOPERA, H., G.L. IJZERMANN : Über Erfahrung mit einer neuen ovulationshemmenden Kombination von Lynesternol und Mestranol. Therap. d. Gegenw. 103 (1964), 5,657

59. KONNEL, L.: An improved rapid method for free and conjugated 17 - Hydroxycorticosteroids in plasma. J. Lab. clin. Med. 54 (1959), 659

6o. LANCET : Statement by the Medical Advisory of the Family Planning Association. Lancet 196o, II 256

61. LAYNE, D.S., C.J. MEYER : The secretion and metabolism of Cortisol and Aldosterone in normal and steroidtreated women. J. clin. Endocr. 22 (1962), 1o7

62. LEBHERZ, T.B., C.D. FOBES : Management of endometriosis with norprogesterone. Amer. J. Obstet. Gynec. 81 (1961), 1o2

63. LORAINE, J.A., E.T. BELL, R.A. HARKNES, E. MEARS, C.N. JACKSON : Hormone excretion pattern during and after the long - term administration of oral contraceptives. Acta endocr. 5o (1965), 15

64. LORAINE, J.A., K. FOTHERBY, J.B. BROWN : The effect of 17 - - ethinyl - 19 - nortestosterone on the urinary excretion of oestrogens, pregnandiol and gonadotropins during the menstrual cycle. Proc. Roy. Soc. Med. 53 (196o), 431

65. LUDWIG, H.: Gerinnungsphysiologische Untersuchungen im Zyklus der geschlechtsreifen Frau unter kontrazeptiver Medikation (Anovlar). Beitrag zur Fertil. u. Steril., Enke, Stuttgart 1964, 116

66. MAINZER, F.: Vorschlag zur Behandlung der Ausfallserscheinungen nach Kastration. Dtsch. med. Wschr. 22 (1896), 188

67. MC ARTHUR, J.W., J. WORCESTER, F.M. INGERSOLL : Urinary excretion of interstitial-cell stimulating hormone by normal males and females of various ages. H, clin. Endocr. 18 (1958), 1186

68. MC CHESNEY EVANS, A. : The chemotherapy of cancer. Missouri Med. 59 (1962), 1161

69. MC GOWAN, L.: Venous thrombophlebitis associated with the use of norethynodrel. Amer. J. Obstet. Gynec. 86, (1963), 923

7o. MC INTYRE, N., M.J. PHILLIPPS, J.C. VOIGT : Two cases of thromboembolic disease associated with oral contraceptives. Brit. med. J. 1962, 1o29

71. MC SWINEY, R.R., F.T.G. PRUNTY : Metabolic Effects of three Testosterone Derivates Including 17 - - Ethinyl - 19 - Nortestosterone. J. Endocr. 16 (1957), 28

72. MC WILLIAMS, R.S., A.S. MC DONALD, J. LINDSAY : Thrombophlebitis following the use of norethynodrel (Enovid). Cand. med. Ass. J. 88 (1963), 1o32

73. MEARS, E., E.C.G. GRANT : "Anovlar" as an oral contraceptive. Brit. med. J. 5297 (1962, II), 75

74. METCALF, M.G., D.W. BEAVEN : Plasma-corticosteroid levels in women receiving oral contraceptive tablets. Lancet 1963 II, 1o95

75. MILLS, I.H., H.P. SCHEDL, P.S. SCHEN, Jr., F.C. BARTTER : The Effect of Estrogen Administration on the Metabolism and Protein - Binding of Hydrocortisone. J. clin. Endocr. 2o (196o), 515

76. MIYAKE, T., F. KOBAYASHI : Effects of Norethisterone (17 - - Ethinyl - 19 - Nortestosterone) and Certain Other Steroids on the Female Gonads of Hypophysectomized Immeture Rats. Endocr. jap. 7 (196o), 215

77. NAESLUND, J.: Upsala Läk, - Fören. Förh. Neue Folge 26 (1921), 157 zit. bei HABERLANDT, L.: Über hormonale Sterilisierung des weiblichen Tierkörpers. Münch. med. Wschr. 68 (1928), 1577

78. NELSON, W.O., D. PATANELLI : Inhibitory Effects of Steroids on Gonadotropin Secretion in the Male Rat. Acta endocr. (Kbh) 51 (196o), 9o5

79. NEVINNY - STICKEL, J.: Inhibition of ovulation determined by estimation of pregnandiol excretion. Int. J. Fertil. 9 (1963), 57

8o. OERTEL, G.W.: Östrogenbestimmungen. I. Bestimmung der Gesamtöstrogene im Plasma. Clin. chim. Acta 6 (1961), 237

81. OERTEL, G.W., E. KAISER : Determination of dehydroepiandrosterone, androsterone and etiocholanalone and II B - hydrixyetioholanone in plasma. Clin. chim. Acta 7 (1962), 221

82. OVERBECK, G.A., J. DE VISSER : Different Modes of Action of Two Anovulatory Compounds. Acta endocr. (Kbh) Suppl. 90 (1964), 197

83. PEARSON, O.H., C.P. RHOADS : Hormones and Cancer. Practioner 11 (1959), 687

84. PEETERS, F., M. VAN ROI, H. OEYEN : Klinische Erfahrungen über Ovulationshemmer durch Gestagene. Med. Klinik 56 (1961), 1679

85. PETERSON, R.E.: The Miscible Pool and Turnover Rate of Adrenocortical Steroids in Man. Recent Progr. Hormone Res. 15 (1952), 231

86. PINCUS, G.: Somme effects of progesterone and related upon reproduction and early development in mammals. Acta endocr. Suppl. 28 (1956), 18

87. PINCUS, G., J. ROCK, M.C. CHANG, C.-R. GARCIA : Effects of certain 19 - norsteroids on reproductive precesses and ferrility. Fed. Proc. 18 (1959), 1051

88. PINCUS, G., J. ROCK, C.-R. GARCIA : Oral methods of fertility control: Field trials with norethynodrel as an oral contraceptive. Proc. of the 6 th Int. Conf. on Planned Parenthood, New Delhi 1959, 216

89. PINCUS, G., M. HIRAI : Effects of oestrus cycle varaitions and exogenous steroid hormones on the production and secretion of corticosterone by the rat adrens. Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 9o (1964), 191

9o. POPPER, H., F. SCHAFFNER : Die Leber. Struktur und Funktion (Liver; structure and function). Deutsche Übersetzung und Bearbeitung von W. Eger und J. Haller. Thieme, Stuttgart 1961

91. REED, D.L., W.W. COON : Thrombembolism in patients receiving progestational drugs. New Engl. J. Med. 269 (1963), 622

92. RICE - WRAY, E.: Die Anwendung von 19 - Norsteroiden zur Konzeptionsverhütung. Vortrag vor der Dtsch. Ges. f. Ehe und Familie e.V. Pro Familia am 13. 3. 1962 in Berlin.

93. RIVA, H.L., J.H. WILSON, D.M. KAWASAKI : Effect of norethynodrel on endometriosis. Amer. J. Obstet. Gynec. 82 (1961), 1o9

94. ROCK, J., PINCUS, G., GARCIA, C.-R.: Effects of certain 19 - norsteroids on the normal human menstrual cycle. Science 124 (1956), 891

95. ROCK, J., C.-R. GARCIA : Use of Enovid for correction of menstrual and reproductive disordres. Res. Serv. Med. 54 (1961), 15

96. ROLAND, M.: Treatment of endocrine infertility with Enovid.
Res. Serv. Med. 54 (1961), 3

97. ROLAND, M.: Observations on patients with anovulatory cycles and amenorrhea when Enovid is administered.
Proc. Sympos. on 19 - Nor - Progeststional steroids, Chicago, Searle Res. Labs. 1957, 51

98. SCHREINER, W.E. : Effects and side - effects of ovulation inhibitors.
Praxis 55 (1966), 1o2

99. SCHUBERT, K.: Hormonal bedingte Auslösung und Förderung des Krebswachstums.
Arch. Geschwulstforsch. 15 (1959), 142

1oo. SHEARMAN, A., R.B. WOOLF : An endocrine basis for endometrial carcinoma.
Amer. J. Obstet. Gynec. 77 (1959), 233

1o1. SLAUNWHITE, W. R., Jr., A.A. SANDBERG : Transcortin: a corticosteroid - binding protein of plasma.
J. clin. Invest. 38 (1959, I), 384

1o2. STAEMMLER, H.J. : Die Bedeutung des Zwischenhirn - Hypophysen - System für die Wirkungsentfaltung von exogenem Choriongonadotropin.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 2o (196o), 758

1o3. SZONTAGH, F.E., M. SAS : Zur Frage der ovulationshemmenden Dosis oraler Gestagene. Zbl. Gynäc. 84 (1964), 41o

1o4. TOTH, F.: Über die klinische Bedeutung der synthetischen Progesteroide und ihre etwaige Rolle bei der Karzinogenese. Z. Geburtsh. Gynäc. 161 (1963),94

1o5. TYLER, E.T.: Current status of oral contraception. J. Amer. med. Ass. 187 (1964), 562

1o6. TYLER, E.T., H.J. OLSON, L. WOLF, S. FINKELSTEIN, J. THAYER, N. KAPLAN, M. LEVIN, J. WEINTRAUB : An oral contraceptive. A 4 - years study of norethindrone. Obstet. and Gynec. 18 (1961), 363

1o7. TOUVERNAINT : Über Organtherapie mit Eierstocksubstanz. Referat gehalten auf einer Sitzung der Société obstétricale et gynécologique de Paris. Zbl. Gynäk. 21 (1897), 198

1o8. WALLACH, E.E., C.-R. GARCIA, R.W. KISTNER, G. PINCUS : Adrenal function during longterm Enovid administration. Amer. J. Obstet. Gynec. 87 (1963), 991

1o9. WALLACH, E.E., C.-R. GARCIA, R.W. KISTNER, G. PINCUS : Plasma - corticosteroid levels in women receiving oral contraceptive tablets. Amer. J. Obstet. Gynec. 87 (1963), 991

110. WALSER, H., R. MARGULIS, J. LADD : Effect of prolonged administration of progestins on the endometrium and the function of the pituitary, thyroid and adrenal glands. Int. J. Fertil. 9 (1964), 189

111. WILKINS, L.: Masculanization of female fetus due to use orally given progestins. J. Amer. med. Ass. 172 (1962), 1028

112. WILSON, R.A.: The roles of estrogen and progesterone in breast and genital cancer. J. Amer. med. Ass. 182 (1962), 327

113. ZIMMERMANN, W.: Eine Farbreaktion der Sexualhormone und ihre Anwendung zur quantitativen colorimetrischen Bestimmung. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 233 (1935), 257

114. ZIMMERMANN, W., D. PONTIUS : Zur Mikrobestimmung der neutralen 17 - Ketosteroide. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 297 (1954), 157

L e b e n s l a u f

Am 16.5.43 wurde ich, Dorothee Lorscheider, als Tochter des Juristen Gotthard Lorscheider und seiner Ehefrau Margret, geb. Stenger, in Stuttgart geboren.

Von 1949 bis 1953 besuchte ich die Volksschule in Quierschied, ab 1953 das Mädchenrealgymnasium Saarbrücken. Dort legte ich 1962 die Reifeprüfung ab.

Mit dem Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1962 an der Universität des Saarlandes, wo ich 1963 das Vorphysikum und 1965 das Physikum bestand. In den ersten klinischen Semestern studierte ich in Innsbruck und Würzburg, ab dem Wintersemester 1966 wieder an der Universität des Saarlandes. Im Sommersemester 1968 legte ich das Medizinische Staatsexamen ab. Zur Zeit bin ich als Medizinal-Assistentin im Kreiskrankenhaus Ottweiler beschäftigt.

Herrn Prof. Dr. Dr. Zimmermann möchte ich für die Überlassung eines Arbeitsplatzes in seinem Institut danken.

Herrn Prof. Dr. Oertel danke ich für die Überlassung des Themas und für die wertvolle Hilfe bei der Gestaltung der vorliegenden Arbeit.